Aus dem Fachbereich 2 der Freien Universität Berlin
Medizinische Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Rolf Schröder

Quantitative immunologische Bestimmungen des Immunglobulins A in Nasalsekreten

Vergleichende Untersuchungen bei Allergikern und Nichtallergikern

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jürgen Arndt
aus Berlin

1975

Aus dem Fachbereich 2 der Freien Universität Berlin
Medizinische Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Rolf Schröder

Quantitative immunologische Bestimmungen des Immunglobulins A in Nasalsekreten

Vergleichende Untersuchungen bei Allergikern und Nichtallergikern

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jürgen Arndt

aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Hermann Michel

Korreferent: Professor Dr. G. Kunkel

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promoviert am: 16.6.1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

MEINER LIEBEN FRAU GEWIDMET

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 4
2 Hauptteil 9
2.1 Untersuchungsgut, Versuchsanordnung, Methodik 9
2.1.1 Untersuchungsgut 9
2.1.2 Versuchsanordnung 14
2.1.3 Methodik 15
2.1.3.1 Allgemein klinische und allergologische Untersuchungen 15
2.1.3.1.1 Interner Status 15
2.1.3.1.2 Hauttestungen 15
2.1.3.2 Spezielle Untersuchungen 19
2.1.3.2.1 Rhinomanometrie 19
2.1.3.2.2 Gewinnung des Nasalsekrets 20
2.1.3.2.3 Einengung und Poolen 22
2.1.3.2.4 Immunologischer Nachweis des Immunglobulins A 23
2.2 Ergebnisse 28
2.2.1 Befunde der quantitativen Immunglobulin A-Bestimmung. 28
2.2.2 Befunde der zweidimensionalen Immundoppeldiffusion sowie Befunde der immunelektrophoretischen Untersuchungen 45
2.2.3 Vergleich der Patientengruppen unter Einbeziehung der Hauttestungen und Rhinogramme 47
2.3 Diskussion 53
3 Zusammenfassung 62
4 Literaturverzeichnis 63
5 Lebenslauf 74

1 Einleitung

Unter den Immunglobulinen der Sekretionen des Respirationstraktes spielt das sogenannte Sekret-Immunglobulin A (=secretory IgA) eine besondere Rolle. Es wurde im Nasalsekret von REMINGTON et al. (66) im Jahre 1964 als γ_{1A}-Globulin beschrieben und wird nach der WHO-Nomenklatur von 1964 (93) als γ-A oder Immunglobulin A (=IgA) bezeichnet. Dieses Sekret Immunglobulin A unterscheidet sich vom Immunglobulin A des Serums, das 1953 von GRABAR und WILLIAMS (33) als fester Bestandteil menschlicher Immunglobuline identifiziert und 1959 von HEREMANS (38) isoliert und näher charakterisiert wurde, durch eine Reihe physikochemischer und biologischer Parameter.

So besitzt das Sekret IgA ein Molekulargewicht von 393 000 (61) und einen Sedimentationskoeffizienten von $s^{o}_{20,w} = 11,1$ (70), das Molekulargewicht des Serum IgA beträgt dagegen 162 000 (86) und weist einen Sedimentationskoeffizienten von $s^{o}_{20,w} = 7$ auf (38).

Im Nasalsekret macht das Sekret IgA mengenmäßig bis zu 50% des Proteingehaltes aus (67). Es zeichnet sich im Vergleich zum Serum IgA durch seine Beständigkeit gegen Hitze und proteolytische Enzyme aus (16, 84).

Mit Bezug auf die Antigen-Bindungsfähigkeit läßt sich am Sekret-Immunglobulin A ein immunologisch aktiver und ein immunologisch inaktiver Anteil differenzieren. Der aktive Teil des Sekret-IgA entspricht dem IgA (70), der inaktive bzw. maskierte, einem Glykoprotein, das als sogenanntes "transport piece" = "secretory piece" benannt wird (9).

Auf Grund der Befunderhebungen aus der Grundlagenforschung ergeben sich für das Sekret IgA die in Abb. 1a und 1b dargestellten alternativen Vorstellungen der Molekülgrundstruktur (80, 85, 86).

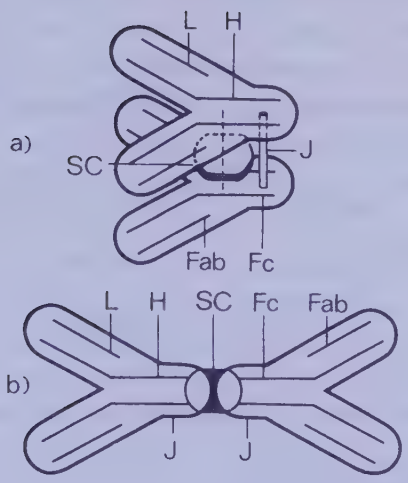

Abb. 1 Schematische Darstellung der Grundstruktur des Sekret Immunglobulin A Moleküls (nach SVEHAG und BLOTH, TOMASI und GREY (80, 85, 86)).

a) Y-Form der übereinanderliegenden 7S Moleküle

b) End- zu - End Konfiguration der 7S Moleküle

L: Light chain

H: Heavy chain

SC : secretory piece

J : junction chain

In Tab. 1 sind Daten des Sekret IgA zusammengestellt, die sich auf die Bildungsorte, Molekulargewichte und den Syntheseort der Proteinanteile beziehen (11, 12, 13, 25, 32, 72, 81, 85, 87).

Bildungsort	Proteinanteile	Molekulargewicht	Syntheseort	
Plasmazellen	IgA 7S (Dimer)	ca. 170 000		
Respirationstrakt	IgA 7S (Dimer)	ca. 170 000	Epitheloidzellen	Sekret-IgA
Lymphknoten, Milz	J-Stück	ca. 26 000		ca. 390 000
Epitheloidzellen	Sekret-Stück	ca. 50 000		

Summenformel von Sekret IgA Molekülen (54): $(\alpha_2\lambda_2)_2\, J_1(SC)_1$

Tab. 1 Schema zur Synthese des Sekret-IgA (nach TOMASI (85) und GÖTZ (32))

Somit besteht das Sekret-Immunglobulin A aus einem Dimer des 7S-IgA, dem Bindestück (="J chain") und dem Sekretstück (="secretory piece") (85).

Das 7S-IgA wird vorwiegend in den Plasmazellen des Respirationstraktes (87), und zwar sowohl des subepithelialen Gewebes und der regionalen Lymphknoten, sicher aber auch in den Plasmazellen der Milz gebildet (72). Das Sekretstück entstammt sowohl dem Cytoplasma als auch den Membranen der Epitheloidzellen der Schleimhäute (11, 87). Die Synthese des freien IgA mit dem Sekretstück zum kompletten Sekret-IgA erfolgt nach heutiger Kenntnis ausschließlich an den Membranen der Epitheloidzellen (13).

Das "J-chain" (="junction chain", = joining chain") wurde erst vor wenigen Jahren entdeckt (35). Es wurde aus Sekret-IgA isoliert und zunächst als eine Subfraktion des Sekretstücks betrachtet (35). Jüngste Forschungsarbeit hat jedoch ergeben, daß es sich bei diesem Bindestück um ein eigenständiges Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 26 000 (55) handelt, das sich immunologisch sowohl von der leichten als auch von der schweren Kette des IgA unterscheidet (53). Gebildet wird das "J-chain" nach heutiger Kenntnis in Plasmazellen (13).

Das Sekret-IgA findet sich außer am Ort seiner Bildung in einer Reihe von Sekreten, so u. a. in der Tränenflüssigkeit (21), dem Nasalsekret (18, 37), im Speichel (15, 22), im Sputum (52, 63), im Bronchialsekret (46, 94), sowie in den Sekreten des Gastrointestinaltraktes (17, 24) und auch im Urin (78, 91).

Immunglobulin A hat in den Sekreten eine ganz besondere Bedeutung bei der Bildung von neutralisierenden und hämagglutinierenden Antikörpern gegen Viren (4, 6, 19, 20, 68, 69, 73, 77) und es besitzt eine Antineuraminidase-Aktivität (28). Dem Sekret - IgA wird eine Antikörper-Aktivität gegen Bakterientoxine zugeschrieben (62, 71), über seine Rolle bei der Bildung von Bakterien-Antikörpern liegen bisher nur wenige Informationen vor(7, 86). REMINGTON (66) fand Antikörperaktivitäten gegen Streptokokkus M in der Fraktion der Gammaglobuline.

Die frühere Meinung, daß Sekret-IgA Reaginaktivität besitze (66), kann nach Forschungen der letzten Jahre, besonders von ISHIZAKA (41, 42, 43), nicht mehr aufrecht erhalten werden, sie wird heute einer besonderen Immunglobulin-Klasse, dem IgE, zugesprochen (45).

In der Frage, ob dem Sekret-IgA blockierende Antikörperaktivitäten zuzuschreiben sind und welche klinische Bedeutung ihnen zukommen, gehen die Ansichten noch auseinander (27, 39, 57, 88, 89).

TOMASI (86) hat zur Diskussion gestellt, ob dem Sekret IgA eine besondere funktionelle Rolle bei der Inaktivierung oder/ und bei der Limitierung der Absorption von Inhalationsantigenen zukommt.

Klinische Untersuchungen zum Nachweis der Immunglobulinkonstellation und insbesondere des quantitativen Verhaltens des Immunglobulin A in Sekreten wurden von den verschiedensten Seiten in den letzten Jahren unternommen (9, 15, 23, 37, 44, 46, 49, 52, 75, 83). So wurden das Bronchialsekret (44, 46, 52, 75, 83), der Speichel (15, 37, 49) und das Nasensekret (9, 23, 44) analysiert.

Zur Diagnostik der Rhinopathien untersuchten einige Autoren das Nasalsekret auf den Gehalt an eosinophilen Zellen (58, 95), andere führten Hauttestungen mit Allergenapplizierung durch (74). Beide Methoden gelten als nicht optimal. Die alleinige Hauttestung liefert häufig falsch positive oder falsch negative Werte (47, 56), da die Allergentestung nicht am Schockorgan selbst durchgeführt wird. Gute Ergebnisse wurden hingegen mit der Methode der kombinierten intranasalen Allergenapplizierung und rhinomanometrischen Messung erzielt (47, 59, 60).

In der nachfolgenden Arbeit wurde geprüft, inwieweit den modernen immunologischen Untersuchungen zum Nachweis von Proteinen, hier insbesondere dem Immunglobulin A, eine differentialdiagnostische und prognostische Bedeutung bei der Analysierung des Nasalsekretes zukommt. Interessiert haben vor allem zwei Patientengruppen, Rhinitiker mit und ohne allergische Komponente. Es wurde insbesondere Wert darauf gelegt, eine Technik zu entwickeln, die es gestattet im Rahmen der klinisch-immunologischen Routineuntersuchungen als Screening-Methode eingesetzt zu werden.

2 Hauptteil

2.1 Untersuchungsgut, Versuchsanordnung, Methodik

2.1.1 Untersuchungsgut

Es wurden die Nasalsekrete von 56 Patienten untersucht. Von den 56 Patienten waren 34 weiblich und 22 männlich, das Durchschnittsalter betrug 32 Jahre - die älteste Patientin war 57 und die jüngste 13 Jahre alt (Tab. 2, Seite 10).

Die Patienten wurden aus den Polikliniken der HNO-Abteilungen des Klinikums Westend* und des Klinikums Steglitz* ausgewählt, wobei als Kriterium die anamnestischen Angaben über vorhandene Nasenatmungsbeschwerden, jahreszeitlich bestehende oder nicht bestehende Bindung dienten (Tab. 3 und 4 auf den Seiten 11 - 13).

Auf Grund der Anamnese, der teilweise durchgeführten intranasalen Provokationstests, von rhinomanometrischen Messungen und von Hauttestungen ergibt sich folgende Einteilung des Patientengutes:

1. 15 Patienten mit einer Rhinopathia pollinosa
2. 9 Patienten mit einer Rhinopathia vasomotoria allergica
3. 22 Patienten mit einer Rhinopathia vasomotoria ohne sichere allergische Verursachung
4. 8 Patienten mit einer Nasenseptumdeviation
5. 2 Patienten mit einer Nasenmuschelhyperplasie

Am Tage der Sekretentnahme waren die meisten Patienten beschwerdefrei.

* An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Betow und Herrn Prof. Dr. med. Hommerich für die freundliche Überlassung der Patienten danken.

Lfd. Nr.	Patient	Alter (in J.)	Geschlecht	Lfd. Nr.	Patient	Alter (in J.)	Geschlecht
1	H. Ch.	21	w	29	Sch. E.	33	m
2	Z. R.	36	w	30	W. B.	28	w
3	H. M.	35	w	31	G. A.	30	w
4	Sch. M.	57	w	32	I. G.	20	m
5	L. M.	19	m	33	P. U.	40	w
6	Sch. J.	37	m	34	L. G.	37	w
7	P. H.	38	w	35	L. J.	31	m
8	G. W.	43	m	36	F. M.	32	m
9	H. U.	34	w	37	B. G.	43	w
10	G. Ch.	32	w	38	D. E.	27	w
11	H. W.	25	m	39	N. M.	22	w
12	K. M.	13	w	40	V. W.	29	m
13	L. V.	29	m	41	R. K.	20	w
14	R. R.	34	m	42	G. N.	34	m
15	G. D.	24	m	43	Z. K.	25	w
16	M. B.	23	w	44	M. U.	28	w
17	L. W.	37	m	45	U. U.	57	w
18	P. D.	43	w	46	M. K.	33	w
19	E. L.	47	w	47	J. E.	35	w
20	S. I.	39	w	48	J. B.	13	m
21	G. M.	39	m	49	A. S.	21	w
22	Sch. E.	51	w	50	P. H.	30	w
23	W. F. M	20	m	51	K. M.	30	w
24	Sch. D.	24	m	52	Z. H. P.	36	m
25	W. E.	51	w	53	M. W.	32	w
26	R. H.	49	m	54	H. J.	30	m
27	W. I.	37	w	55	K. M.	21	w
28	F. M.	32	m	56	K. D.	33	w

Tab. 2 Übersicht über das Patientengut, das den nachfolgenden Untersuchungen zugrunde lag (w=weiblich, m=männlich)

Beschwerden/ Befunde	absolut betroffene Patientenzahl	in % der Gesamtpatienten
Nasenverstopfung	47	84
körperlageabhängig während des Schlafes (rechts- bzw. linksseitig verschlossen)	19	34
Mundatmung	28	50
Geruchsstörung	6	11
Niesreiz	30	53
Blutung	1	2
äußere und innere Schwellung	37	66
Rötung der Schleimhäute	23	41
Sekretion - dünn-glasig	4	7
- serös-wässrig	-	-
- mehr-wässrig	35	62
- schleimig-wässrig	6	11
- eitrig-schleimig	6	11
- zäh-eitrig	-	-
- übelriechend	-	-
- blutig-eitrig	-	-
Schmerzen	6	11
jahreszeitliche Abhängigkeit	11	20
tageszeitliche Abhängigkeit	12	21

Tab. 3 Die subjektiven Angaben und objektiven Befunde des Patientengutes (modifiziert nach EIGLER, HANSEN, LÜSCHER: 29, 36, 50).

Beschwerden/ Befunde		absolut betroffene Patientenzahl	in % der Gesamtpatienten
Prodromi	- Conjunctivitis :	19	34
	- Jucken des Augenwinkels :	12	21
	- Rötung des Augenwinkels :	12	21
	- Kratzen des Nasen-Rachenraumes :	18	32
	- Kribbeln des Nasen-Rachenraumes :	4	7
	- Brennen der Mundschleimhäute :	2	4
	- Juckreiz des Gehörganges :	10	18
	- Photophobie :	22	39
	- Niesen :	26	46

Tab. 3 Die subjektiven Angaben und objektiven Befunde des Patientengutes (modifiziert nach EIGLER, HANSEN, LÜSCHER: 29, 36, 50) (Fortsetzung).

Allergie-Anamnese	absolut betr. Patientenzahl	in % der Gesamtpatienten
allergische Erkrankungen in der Familie	18	32
Beschwerdedauer länger als 5 Jahre	43	77
beschwerdefreie Zeit im Jahr	15	27
Neigung zu Hautausschlägen	17	30
Magen-, Darm-, Gallenblasenerkrankungen	9	16
nervösen Störungen	13	23
Halsentzündungen	13	23
Erkältungen	23	41
Schnupfen	31	55
Heuschnupfen	15	27
Schilddrüsenerkrankungen	1	2
Empfindlichkeit gegen Nahrungsmittel (Milch, Ei, Obst, Fleisch, Fisch, Schalentiere)	3	5
gegen Gerüche (Blumen, Gräser, Sträucher, Bäume)	10	18
gegen Wolle, Haare, Federn, Katze, Hund, Federvieh	8	14
gegen Medikamente	4	7
gegen Kosmetika	6	11
Auftreten der Beschwerden im Beruf	5	9
bei Witterungswechsel	24	43
bei Feuchtigkeit	12	21
bei Pollenflug	13	23
Zusammenhang mit dem häuslichen Milieu	6	11

Tab. 4 Die anamnestischen Angaben des Patientengutes modifiziert nach dem im Klinikum Steglitz üblich benutzten Allergie-Anamnese- Formular.

2.1.2 Versuchsanordnung

Die Patienten wurden in die Gruppen der Allergiker und der Nichtallergiker eingeteilt. Zur Sicherung der Diagnose wurden bei den Patienten Hauttestungen durchgeführt und Rhinogramme mit der Rhinomanometrie (3) erstellt.

Von den Patienten wurde durch eine Nasenspülung Nasensekret gewonnen (2, 66). Dieses Nasensekret wurde bis zur Durchführung der immunologischen Analyse (bei -2o^{o}C) eingefroren.

Bei der immunologischen Analyse wurde das Sekret quantitativ nach der Methode der einfachen radialen Immundiffusion (51) und qualitativ nach der Methode der zweidimensionalen Doppeldiffusion (64), sowie immunelektrophoretisch (76) untersucht.

Erstuntersuchungen wurden am nichteingeengten Nasensekret vorgenommen, eine zweite Untersuchungsserie derselben Proben wurde nach Einengung bis maximal auf das 2o-fache durchgeführt. An einigen weiteren Beispielen wurden die Analysen an gepoolten Proben vorgenommen.

2.1.3 Methodik

2.1.3.1 Allgemein klinische und allergologische Untersuchungen

2.1.3.1.1 Interner Status

Von sämtlichen Patienten wurde eine ausführliche allgemeine und allergologische Familienanamnese, sowie Eigenanamnese erhoben (Tab. 3 und 4, S. 11 - 13).
Die Nasen der Patienten wurden inspiziert, palpiert und rhinoskopisch untersucht.

2.1.3.1.2 Hauttestungen

Je nach dem aus der Anamnese des Patienten vermuteten Sensibilisierungsgrad wurde der Pricktest bzw. Intracutantest angewandt.

Bei den Patienten mit hohem Sensibilisierungsgrad wurde der modifizierte Pricktest (74) als Bestätigungstest auf den Volarseiten der Unterarme durchgeführt. Die zur Testung infrage kommenden Hautstellen werden mit Alkohol gereinigt und nach kurzer Wartezeit von 2-3 min., je ein Tropfen des betreffenden Allergens mit einem dem Testfläschchen beigefügten Kunststoffstab auf die vorher markierten Hautareale aufgetragen. Die Pricklanzette wird mit der Spitze im Allergentropfen parallel zur Haut geführt, etwas zurückgezogen, dann wieder vorgeschoben und in die Haut eingestochen, die dabei etwas angehoben wird. Die Eröffnung einer Hautkapillare sollte auf jeden Fall vermieden werden.

Es werden zwei Proben durchgeführt, um die individuelle Hautreagibilität zu testen. Die erste Probe ist eine Nullreaktion mit der Cocaschen Pufferlösung und die zweite Probe ist eine Maximalreaktion mit einer Histaminlösung (Verdünnung 1:10 000). Nach 10 min. werden die Ergebnisse abgelesen.

Die Intracutanprobe (34) wird mit einer Tuberkulinspritze, die eine kurz angeschliffene Kanüle Nr. 18 trägt, durchgeführt. Es wird eine Allergenextraktmenge von 0,05 ml auf der Volarseite des Unterarmes in vorher markierte Hautreale intracutan injiziert. Für jede Prüflösung wird eine eigene Spritze verwendet und die Kanüle von Patient zu Patient gewechselt. Als Kontrollen werden ebenfalls eine Nullreaktion mit der Cocaschen Pufferlösung und eine Maximalreaktion mit einer Histaminlösung (Verdünnung 1: 10 000) durchgeführt. Die Ergebnisse werden nach 20 min. abgelesen.

Die bei den Patienten getesteten Allergenextrakte, sowie deren Verdünnungen sind aus Tab. 5a und 5b (S. 17 und 18) ersichtlich.

Sämtliche Allergenextraktlösungen wurden von der Bencard Allergy Unit* bezogen.

* Bencard Allergy Unit, Beecham Research Laboratories Ltd.
Brentford Middlesex, England
Deutsche Vertretung: Deutsche Beecham GmbH, 65 Mainz-Weisenau

A 1 Gemischte Inhalationsallergene:
Federn, Hausstaub, Hundehaar, Katzenfell, Pferdehaar.

A 2 Gemischte Inhalationsallergene:
Kaninchenfell, Kuhhaar, Menschenhaar, Schafwolle.

A 10 Stoffe und Fasern:
Baumwollflocken, Kapok, Seide, Wolle.

A 13 Gemischte Schimmelpilze.

B 1 Gemischte Pollen:
Blumen, Kräuter, Sträucher; Goldrute, Heide, Liguster, Nessel, Strandaster, Wegerich, Weißdorn.

B 2 Graspollen.

B 3 Baumpollen:
Birke, Buche, Erle, Esche, Haselnuß, Kiefer, Linde, Platane, Ulme, Weide.

B 8 Frühlingsblütler:
z. B. Goldregen, Löwenzahn.

B 9 Frühsommerblütler:
z. B. Liguster, Wegerich.

B 10 Hochsommerblütler:
z. B. Goldrute.

B 11 Spätsommerblütler:
Aster, Strandaster.

Tab. 5a Übersicht der Gruppenantigene, die zur Hauttestung benutzt wurden.

	Pricktest		Intradermaltest	
	%Gew. Vol.	Einh. /ml	%Gew. Vol.	Einh. /ml
Pollen	2,5	25 000	0,1	1 000
Schimmelpilze	5,0	50 000	1,0	10 000
Hausstaub	1,2	12 000	0,05	500
Pferdehaar	8,0	80 000	0,2	2 000
andere Inhalationsallergene	50,0	500 000	2,5	25 000
Nahrungsmittel	10,0	100 000	2,0	20 000

Tab. 5b Übersicht der Konzentrationen der jeweiligen Testlösungen.

Die Prozentualwerte der Tab. 5b zeigen das Gewicht des pro 100 ml der Extraktflüssigkeit verwendeten, ursprünglichen wasserfreien Allergenmaterials an. Eine "Einheit" stellt den Extraktivstoff aus 1 Mikrogramm des ursprünglichen wasserfreien Allergenmaterials dar; sie hat die gleiche Nebenbedeutung wie die Noon-Einheit für Pollen.

Bei Hausstaub sind die Konzentrationen in Form von gereinigtem Hausstaubantigen angegeben, das auf eine konstante allergene Stärke standardisiert werden konnte. Eine Einheit gereinigtes Antigen ist mit etwa 200 - 400 Einheiten des ursprünglichen Staubs gleichwertig, jedoch abhängig von der allergenen Qualität des Staubes.

2.1.3.2 Spezielle Untersuchungen

2.1.3.2.1 Rhinomanometrie

Der Strömungswiderstand in beiden Nasengängen wurde seitengetrennt nach der von O. v. ARENTSSCHILD und R. FISCHER beschriebenen Methode gemessen (3, 30). Es wurde die anteriore Eigenstrommessung mit Abnahme des Luftdruckes im Epipharynx über eine Nasenseite und Atmung über die andere Seite durchgeführt.

Der Druckentnahmeschlauch wird 5 cm weit in das strömungsfrei zu haltende Nasenloch eingeführt, der Nasenabschluß wird durch eine selbsthärtende, elastische Kunststoffpaste* hergestellt.

Der Patient atmet über eine Maske** einige Atemzüge, während die Druckdifferenz (Δp) und das Stromzeitvolumen ($\dot{V}$) gleichzeitig, fortlaufend mit einer Papiergeschwindigkeit von 50 mm/sec. vom Mingograf*** registriert werden.

Die Messung wurde an beiden Nasenlöchern nach 10 min. wiederholt, nachdem in jedes Nasenloch drei Tropfen 0,1 % Otriven*-Lösung appliziert wurden.

* Impressional 64 der Fa. Bayer, Leverkusen

** Dräger, Narkosemaske Gr. I - III

*** Mingograf Cardirex 3 T Siemens

2.1.3.2.2 Gewinnung des Nasalsekretes

Das Nasalsekret wird vom Patienten gewonnen, indem man ihn auffordert, den Kopf nach hinten zu neigen, tief durch die Nase einzuatmen, die Zunge dabei nach oben und hinten zu ziehen und während der Spülung nicht zu atmen (modifiziert nach ANDERSON et al. (2)).

In jedes Nasenloch wurden nacheinander bei 44 Patienten 5 ml einer gepufferten o,o1 m Na-Cl-Lösung gespritzt, bei 12 Patienten je Nasenloch 2,5 ml gepufferte Na-Cl-Lösung:

Herstellung eines Phosphatpuffers nach SÖRENSEN
pH 7,4 0,15 m (26):

(KH_2PO_4	9,073 g/l	19,7 ml
($Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	11,87 g/l	80,3 ml
		100,0 ml

Nach eigenen Vorversuchen mit successiver Zugabe obigen Puffers zu einem definierten Volumen physiologischer NaCl-Lösung wurde ein pH der gepufferten NaCl-Lösung von 7,8 bei folgendem Vorgehen erreicht:

1 Teil NaCl physiologisch + 1 Teil Sörensen Puffer (v/v)

Die Spülflüssigkeit wird mit einem Platikkatheter, der auf eine Einmalspritze gesetzt wird, in die Nasenlöcher nacheinander vorsichtig eingespritzt. Nach dieser Prozedur neigt der Patient den Kopf nach vorn und bläst die Flüssigkeit in einen Plastikbehälter.

Bei einer Spülflüssigkeitsmenge von 5 ml je Nasenloch wurden durchschnittlich 5,6 ml Sekret und NaCl gewonnen, bei einer Ausgangsmenge von 2,5 ml je Nasenloch wurden durchschnittlich 3 ml zurückgewonnen (auch Tab. 6, S. 21).

Der Platikbehälter wurde mit einem Deckel verschlossen und im Kühlschrank bei (-20°C) bis zur Analyse aufbewahrt.

lfd. Nr.	phys. NaCl (in ml)	phys. NaCl + Sekret (in ml)	lfd. Nr.	phys. NaCl (in ml)	phys. NaCl + Sekret (in ml)
1	10	3, 8	29	10	6, 9
2	10	1, 8	30	10	6, 2
3	10	5, 9	31	10	5, 8
4	10	7, 3	32	10	7, 5
5	10	7, 7	33	10	6, 3
6	10	7, 7	34	10	6, 5
7	10	7, 0	35	10	5, 4
8	10	7, 2	36	10	7, 1
9	10	7, 3	37	10	5, 6
10	10	7, 0	38	10	7, 8
11	10	7, 5	39	10	5, 5
12	10	6, 0	40	10	6, 5
13	10	8, 0	41	10	5, 4
14	10	7, 1	42	10	7, 0
15	10	7, 6	43	10	5, 5
16	10	1, 4	44	10	5, 4
17	10	3, 5	45	5	3, 3
18	10	2, 3	46	5	3, 1
19	10	2, 4	47	5	2, 5
20	10	3, 1	48	5	3, 0
21	10	1, 8	49	5	3, 2
22	10	2, 4	50	5	3, 0
23	10	2, 9	51	5	2, 8
24	10	3, 0	52	5	3, 2
25	10	6, 1	53	5	2, 9
26	10	7, 1	54	5	2, 7
27	10	7, 6	55	5	3, 3
28	10	2, 9	56	5	3, 0

Tab. 6 Angaben über die bei der Gewinnung des Nasalsekrets effektiven Flüssigkeits-Gesamtmengen im Vergleich zur vorgegebenen Spülflüssigkeit (gepufferte NaCl)

2.1.3.2.3 Einengung und Poolen

Die Nasalsekrete wurden einmal - teilweise auch zweimal - eingeengt, die Einengung erfolgte auf das 2 - 20-fache des Ausgangsvolumens.

Eingeengt wurde das Sekret, indem jede Einzelprobe in einen Dialyseschlauch* gefüllt wurde und mindestens über 24 h gegen eine niedermolekulare Substanz** diffundierte.

Nach der quantitativen Auswertung wurden die Sekrete der Allergiker und die Sekrete der Nichtallergiker gepoolt. Diese beiden Poole wurden wiederum eingeengt.

* Membranfiltergesellschaft Göttingen

** Luviskol L 180 Lösung ca. 15 % der BASF

2.1.3.2.4 Immunologischer Nachweis des Immunglobulins A

Für den quantitativen Nachweis des Immunglobulins A in den Nasalsekreten wurden Partigen-Immundiffusionsplatten benutzt. Sämtliche Immundiffusionsplatten, die Referenzseren und die weiter unten erwähnten Antiseren (Anti-Human-Serum polyvalent, Anti IgA, Anti secretory piece) wurden von der Firma Behring Werke AG, Marburg/Lahn, bezogen. Es wurden im Vergleich nebeneinander Partigen Immundiffusionsplatten benutzt, die im Agargel das spezifische Plasmaprotein-Antiserum enthalten sowie Tri-Partigen-Platten, deren Agargel H-Ketten spezifisches Immunglobulinantiserum enthält und low-concentration-plates mit spezifischem Antiserum.

In die vorgestanzten Löcher des Agargels der Partigen Immundiffusionsplatten werden je 0,002 ml, bei den Tri-Partigen-Platten je 0,005 ml und den low-concentration-plates 0,02 ml Standardserum bzw. Nasalsekret gefüllt. Zur Füllung der Aussparungen werden Mikroliterspritzen* verwendet. In dem Agargel jeder Partigenplatte befinden sich zwölf numerierte Aufnahmestellen, von denen die Nr. 1-3 mit Standard-Immunglobulin beschickt und die Nr. 4-12 mit dem Nasalsekret gefüllt werden. Die so beschickten Platten wurden bei Raumtemperatur auf waagerechter Unterlage 48 h aufbewahrt. Danach wurden die Werte ermittelt.

Die Immunglobulin-Konzentrationen werden aus einer Bezugskurve abgelesen. Die Bezugskurve erhält man durch Messung der Präzipitatringe der Standardlösungen mit einer Meßschablone (Abb. 3 S. 25) und Übertragung in ein Koordinatensystem. Im Koordinatensystem ist auf der Abszíße die Immunglobulinkonzentration in mg/100 ml aufgetragen, die Ordinate trägt die Durchmesser der Präzipitatringe, u. zw. die quadrierten in mm^2, damit man eine lineare Bezugskurve erhält (Abb. 2, S. 24).

* Mikroliterspritzen der Fa. Hamilton den Haag/Niederlande

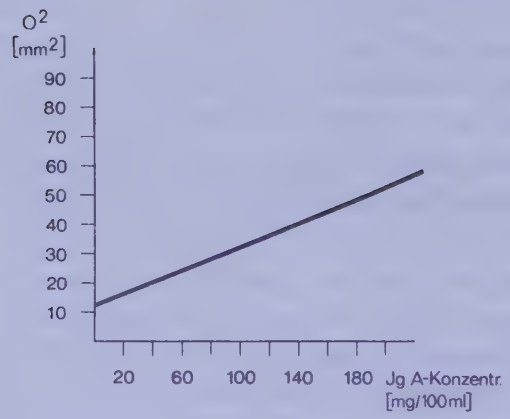

Abb. 2 Bezugskurve für die Bestimmung von Immunglobulin A durch radiale Immundiffusion (5).

Die in die zylinderförmigen Startlöcher eingefüllten Sekrete bzw. Standardseren, die die Antigenmoleküle in gelöster Form enthalten, diffundieren radial in den Agargel, wenn dieser das homologe Antiserum enthält. Es bildet sich ein Präzipitatzylinder aus, dessen kreisförmige Grundfläche - nach beendeter Diffusion - direkt proportional der Menge des Antigens bei vorgegebener Antiserumkonzentration im Agargel ist (5). Die Durchmesser der Präzipitatringe erhält man durch Anlegen einer Meßschablone (Abb. 3, S. 25). Die Durchmesser werden dann quadriert, die erhaltenen Werte auf der Bezugskurve aufgesucht und die IgA-Konzentrationen direkt auf der Abszisse abgelesen. Die auf

diese Weise ermittelten IgA-Konzentrationen wurden mit dem Verdünnungsfaktor 10 bzw. 5 multipliziert und durch den jeweiligen Eingungsfaktor dividiert (Tab. 6b, S. 32 und 33).

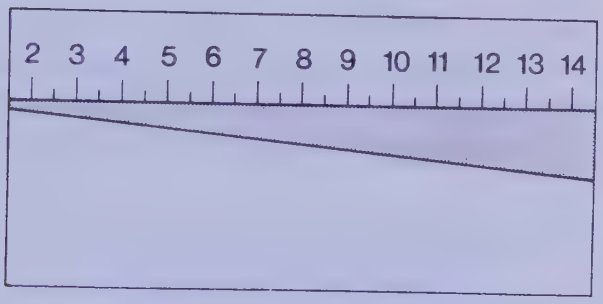

Abb. 3 Meßschablone für die einfache radiale Immundiffusion

Für die erste Analyse wurden uneingeengte Sekretproben verwandt, die einzelnen Proben wurden dann im weiteren Verlauf eingeengt, bis sie Ergebnisse zeigten.

Der qualitative Nachweis des Immunglobulins A und des Sekretstücks erfolgte mit der zweidimensionalen Doppelimmundiffusion (64). Die Agargelplatten wurden selbst gefertigt, es wurden Paralleluntersuchungen mit ein und der gleichen Probe im Agargel und im Agarosegel vorgenommen.

Es wurde 1,2% gepufferte (pH 8,2) Agar- bzw. Agaroselösung hergestellt und damit je ein Objektträger mit 2,5 ml beschickt. Nach Erstarren wurden nach angegebenem Muster (Abb. 4, S. 26) drei Rosetten

ausgestanzt, die der Aufnahme einer Verdünnungsreihe des Anti-Immunglobulin-A-Serums (Rosette) bzw. dem Nasalsekret (Zentrum) dienten.

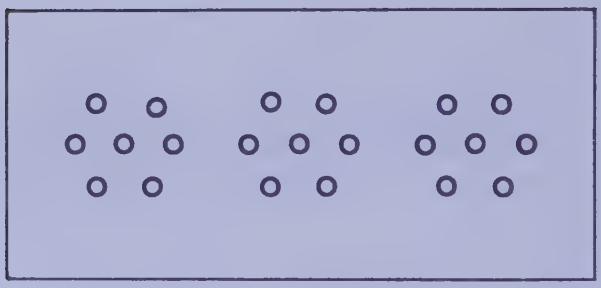

Abb. 4 Schematische Darstellung der Versuchsanordnung des Ouchterlony Tests.

Im Falle des Sekretstücks wurde ein vom Kaninchen stammendes Anti-secretory piece, (das Anti-secretory piece wurde als Laborprodukt von den Behring Werken, Marburg/Lahn, zur Verfügung gestellt) das gegen freies secretory piece gerichtet ist, in Verdünnung von 1:2 bis 1:64 in die außenliegenden Aufnahmestellen eingelassen. In der Mitte wurde je Rosette eine Probe des Nasalsekrets aufgetragen.

Diese so beschickten Agargelplatten wurden in einer feuchten Kammer auf waagerechter Unterlage 24 h belassen. Die Auswertung erfolgte auf Grund der Intensität und des Ausmaßes aufgetretener Präzipitationslinien. Die Dokumentation erfolgte durch fotografische Festlegung. In Fällen eines negativen oder nur sehr schwach ausgeprägten Befundes wurden die Agarplättchen zwei Tage in 1%-NaCl-Lösung unter mehr-

maligem Wechsel der Lösungen gewaschen und anschließend 10 min. in 2% Essigsäure getaucht. In einigen Fällen konnten auf diese Weise Präzipitate sichtbar gemacht werden (Abb. 8, S. 45).

Einer weiteren qualitativen Analyse dienten immunelektrophoretische Untersuchungen. Hier wurden nur die gepoolten Sekrete analysiert, u. zw. unter Verwendung eines polyvalenten Anti-Human-, Anti IgA- und Anti secretory piece-Serums.

Technisch wurde nach den Angaben von SCHEIDEGGER (76) vorgegangen, wobei ein Objektträger mit einer 1, 2% Agargellösung beschickt und nach Erstarren mit einer Stanzschablone für die Aufnahme des Nasalsekrets und der Antiseren vorbereitet wurde.

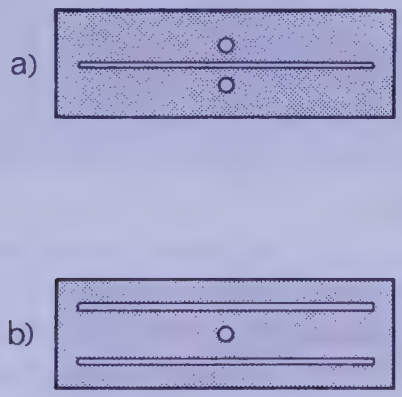

Abb. 5 Schablonen zum Stanzen von Immunpräzipitationsplättchen.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Befunde der quantitativen Immunglobulin A-Bestimmung

Immunglobulin A war in 55 der 56 Nasalsekrete nachweisbar, in einem Fall (Pat. 46) war der Präzipitatdurchmesser so gering, daß der Wert außerhalb des Bereichs der Eichkurve lag. Der höchste Wert ergab 700 mg-%, der niedrigste 1,56 mg-% IgA.

In den Tab. 6a - 9b sind die numerischen und statistischen Befunde der quantitativen IgA-Bestimmung mit Partigen-, Tri-Partigen- und LC- (=low concentration) Partigen-Immundiffusionsplatten aufgeführt.

In Tab. 6a (S. 30 und 31) sind sämtliche Befunde der insgesamt 56 Patienten nach quantitativer Bestimmung ihrer Nasalsekrete mit Partigen- und Tri-Partigen-Immundiffusionsplatten zusammengestellt (Analyse der Sekrete 1-24 mit Partigen, der Sekrete 25-56 mit Tri-Partigen-Immundiffusionsplatten).

In Tab. 6b (S. 32 und 33) sind, unter Berücksichtigung der jeweiligen Einengungs- und Verdünnungsfaktoren, die errechneten IgA-Konzentrationen aufgeführt.

Die Tab. 7a und 7b (S. 35 - 39) zeigen die nach den auf Seite 9 angegebenen Krankheitsgruppen geordneten, numerischen und statistischen Werte. Tab. 8a (S. 40) gibt die Einzelbefunde von 20 Sekreten mit LC-Partigen-Platten wieder.

Außerdem findet sich in der Tab. 8b (S. 41) eine Gegenüberstellung der numerisch und statistischen Werte jeweils eines gleichartigen Kollektivs verschiedener Sekretproben nach quantitativer immunologischer Bestimmung mit Tri-Partigen- und LC-Partigen-Platten. Schließlich sind in den Tab. 9a und 9b (S. 43 und 44) die Einzel- sowie die statistisch berechneten Mittelwerte ebenfalls gleichartiger Kollektive verschiedener Nasalsekretproben nach Doppelbestimmungen mit Hilfe der Anti-IgA-LC-Partigen-Platten gegenübergestellt.

In Abb. 6 sind einige Beispiele dargestellt, die Präzipitate des IgA im Agargel der Tri-Partigen-Immundiffusionsplatten wiedergeben.

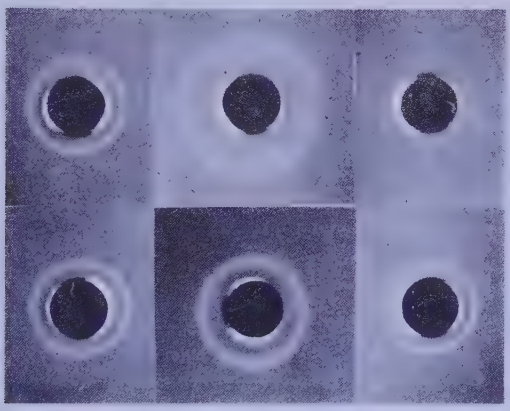

Abb. 6 Verschiedene Präzipitatringe um die Stanzzylinder von Tri-Partigen-Immundiffusionsplatten.

Patienten Lfd. Nr.	Immunglobulin A Präzipitatdurchmesser D(mm)	D^2 (mm^2)	Konzentration in mg/100ml	in I.E./ml
1	3,4	11,56	67,4	40,1
2	6,7	44,89	700,0	416,5
3	2,7	7,29	35,2	20,9
4	2,5	6,25	9,45	5,6
5	3,6	12,96	172,5	102,6
6	2,5	6,25	1,56	0,9
7	2,6	6,76	14,3	8,5
8	2,5	6,25	5,83	3,5
9	2,6	6,76	11,0	6,5
10	2,5	6,25	13,28	7,9
11	2,5	6,25	12,4	7,4
12	2,7	7,29	28,5	17,0
13	2,6	6,76	16,3	9,7
14	2,7	7,29	30,4	18,1
15	2,7	7,29	39,1	23,3
16	3,3	10,89	50,25	29,9
17	3,1	9,61	97,0	57,7
18	3,3	10,89	88,6	52,7
19	2,6	6,76	5,55	3,3
20	2,5	6,25	9,75	5,8
21	2,5	6,25	1,65	1,0
22	2,7	7,29	6,35	3,8
23	3,1	9,61	87,5	52,1
24	-	-	-	-
25	3,6	12,96	12,7	7,6
26	3,7	13,69	28,2	16,8
27	3,6	12,96	19,8	11,8
28	3,7	13,69	13,8	8,2

Tab. 6a Befunde der quantitativen Ig-A-Bestimmung der 56 Patientensekrete mit Tripartigen-Platten.
(Lfd. Nr. 1-24 mit Partigen Immundiffusionsplatten)

Patienten Lfd. Nr.	Immunglobulin A Präzipitatdurchmesser D(mm)	$D^2(mm^2)$	Konzentration in mg/100ml	in I.E./ml
29	3,6	12,96	30,25	18,0
30	3,5	12,25	14,8	8,8
31	3,5	12,25	8,9	5,3
32	3,7	13,69	21,2	12,6
33	3,7	13,69	27,0	16,1
34	3,6	12,96	12,9	7,7
35	3,7	13,69	25,9	15,4
36	3,9	15,21	40,1	23,9
37	4,3	18,49	31,2	18,6
38	3,9	15,21	11,5	6,8
39	3,5	12,25	51,0	30,3
40	4,7	22,09	33,1	19,7
41	3,5	12,25	3,7	2,2
42	3,7	13,69	12,85	7,6
43	3,7	13,69	14,75	8,8
44	3,5	12,25	5,93	3,5
45	3,7	13,69	13,65	8,1
46	3,2	10,24	-	-
47	3,6	12,96	10,8	6,4
48	4,2	17,64	50,0	29,8
49	3,6	12,96	11,3	6,7
50	4,5	20,25	36,7	21,8
51	3,9	15,21	32,1	19,1
52	4,0	16,0	24,0	14,3
53	3,5	12,25	4,82	2,9
54	3,6	12,96	11,1	6,6
55	4,0	16,0	13,35	7,9
56	3,6	12,96	7,02	4,2

Tab. 6a Befunde der quantitativen Ig-A-Bestimmung der 56 Patientensekrete mit Tripartigen-Platten (Fortsetzung). (Lfd. Nr. 1-24 mit Partigen Immundiffusionsplatten)

Patienten Lfd. Nr.	Einengungsfaktor	Ig A-Konzentration in mg-%
1	3,8 ml : 0,8 ml = 4,75-fach	32 · 10 = 320 : 4,75 = 67,4
2	1,8 ml : 0,6 ml = 3,0 "	210 · 10 = 2100 : 3,0 = 700,0
3	5,9 ml : 2,3 ml = 2,56 "	9 · 10 = 90 : 2,56 = 35,2
4	7,3 ml : 2,3 ml = 3,18 "	3 · 10 = 30 : 3,18 = 9,45
5	7,7 ml : 3,4 ml = 2,26 "	39 · 10 = 390 : 2,26 = 172,5
6	7,7 ml : 0,4 ml = 19,25 "	3 · 10 = 30 : 19,25 = 1,56
7	7,0 ml : 2,0 ml = 3,5 "	5 · 10 = 50 : 3,50 = 14,3
8	7,2 ml : 1,4 ml = 5,15 "	3 · 10 = 30 : 5,15 = 5,83
9	7,3 ml : 1,6 ml = 4,55 "	5 · 10 = 50 : 4,55 = 11,0
10	7,0 ml : 3,1 ml = 2,26 "	3 · 10 = 30 : 2,26 = 13,28
11	7,5 ml : 3,1 ml = 2,43 "	3 · 10 = 30 : 2,42 = 12,4
12	6,0 ml : 1,9 ml = 3,16 "	9 · 10 = 90 : 3,16 = 28,5
13	8,0 ml : 2,6 ml = 3,07 "	5 · 10 = 50 : 3,07 = 16,3
14	7,1 ml : 2,4 ml = 2,96 "	9 · 10 = 90 : 2,96 = 30,4
15	7,6 ml : 3,3 ml = 2,3 "	9 · 10 = 90 : 2,30 = 39,1
16	6,4 ml : 1,4 ml = 4,57 "	23 · 10 = 230 : 4,57 = 50,25
17	7,6 ml : 3,5 ml = 2,17 "	21 · 10 = 210 : 2,17 = 97,0
18	7,5 ml : 2,3 ml = 3,26 "	28 · 10 = 280 : 3,26 = 88,6
19	5,4 ml : 0,6 ml = 9,0 "	5 · 10 = 50 : 9,0 = 5,55
20	7,4 ml : 2,4 ml = 3,08 "	3 · 10 = 30 : 3,08 = 9,75
21	7,3 ml : 0,4 ml = 18,25 "	3 · 10 = 30 : 18,25 = 1,65
22	7,1 ml : 0,5 ml = 14,2 "	9 · 10 = 90 : 14,2 = 6,35
23	7,2 ml : 2,9 ml = 2,4 "	21 · 10 = 210 : 2,4 = 87,5
24	- - -	- - -
25	6,1 ml : 1,3 ml = 4,7 "	6 · 10 = 60 : 4,7 = 12,7
26	7,1 ml : 2,0 ml = 3,55 "	10 · 10 = 100 : 3,55 = 28,2
27	7,6 ml : 2,4 ml = 3,17 "	6 · 10 = 60 : 3,17 = 19,8
28	2,9 ml : 0,4 ml = 7,25 "	10 · 10 = 100 : 7,25 = 13,8

Tab. 6b Berechnung der Konzentrationsangaben in Tab. 6a unter Berücksichtigung des jeweiligen Einengungs- und Verdünnungsfaktors.

Patienten Lfd. Nr.	Einengungsfaktor	Ig A Konzentration in mg-%
29	6,9 ml : 3,5 ml = 1,97-fach	6 · 10 = 60 : 1,97 = 30,25
30	6,2 ml : 2,3 ml = 2,7 "	4 · 10 = 40 : 2,7 = 14,8
31	5,8 ml : 1,3 ml = 4,46 "	4 · 10 = 40 : 4,46 = 8,9
32	7,5 ml : 1,6 ml = 4,7 "	10 · 10 = 100 : 4,7 = 21,2
33	6,3 ml : 1,7 ml = 3,7 "	10 · 10 = 100 : 3,7 = 27,0
34	6,5 ml : 1,4 ml = 4,65 "	6 · 10 = 60 : 4,65 = 12,9
35	5,4 ml : 1,4 ml = 3,86 "	10 · 10 = 100 : 3,86 = 25,9
36	7,1 ml : 1,5 ml = 4,74 "	19 · 10 = 190 : 4,74 = 40,1
37	5,6 ml : 0,5 ml = 11,2 "	35 · 10 = 350 : 11,2 = 31,2
38	7,8 ml : 0,5 ml = 15,6 "	18 · 10 = 180 : 15,6 = 11,5
39	5,5 ml : 0,7 ml = 7,85 "	4 · 10 = 40 : 7,85 = 51,0
40	6,5 ml : 0,4 ml = 16,3 "	54 · 10 = 540 : 16,3 = 33,1
41	5,4 ml : 0,5 ml = 10,8 "	4 · 10 = 40 : 10,8 = 3,7
42	7,0 ml : 1,0 ml = 7,0 "	9 · 10 = 90 : 7,0 = 12,85
43	5,5,ml : 0,9 ml = 6,1 "	9 · 10 = 90 : 6,1 = 14,75
44	5,4 ml : 0,8 ml = 6,75 "	4 · 10 = 40 : 6,75 = 5,93
45	3,3 ml : 1,0 ml = 3,3 "	9 · 5 = 45 : 3,3 = 13,65
46	2,5 ml : 0,7 ml = 3,58 "	
47	2,5 ml : 0,9 ml = 2,78 "	6 · 5 = 30 : 2,78 = 10,8
48	3,0 ml : 1,0 ml = 3,0 "	30 · 5 = 150 : 3,0 = 50,0
49	3,2 ml : 1,2 ml = 2,66 "	6 · 5 = 30 : 2,66 = 11,3
50	3,0 ml : 0,5 ml = 6,0 "	44 · 5 = 220 : 6,0 = 36,7
51	2,8 ml : 1,0 ml = 2,8 "	18 · 5 = 90 : 2,8 = 32,1
52	3,2 ml : 0,7 ml = 4,57 "	22 · 5 = 110 : 4,57 = 24,0
53	2,9 ml : 0,7 ml = 4,15 "	4 · 5 = 20 : 4,15 = 4,82
54	2,7 ml : 1,0 ml = 2,7 "	6 · 5 = 30 : 2,7 = 11,1
55	3,3 ml : 0,4 ml = 8,25 "	22 · 5 = 110 : 8,25 = 13,35
56	3,0 ml : 0,7 ml = 4,28 "	6 · 5 = 30 : 4,28 = 7,02

Tab. 6b Berechnung der Konzentrationsangaben in Tab. 6a unter Berücksichtigung des jeweiligen Einengungs- und Verdünnungsfaktors (Fortsetzung).

In der Tab. 6a fällt die relativ große Diskrepanz der Einzelwerte auf: der niedrigste Wert liegt bei 1,56 mg-% (= 0,9 I.E./ml), der höchste bei 700,0 mg-% (= 416,5 I.E./ml). Auf eine statistische Befundauswertung wurde sowohl wegen dieser starken Streubreite als auch wegen der Heterogenität der Krankheitsgruppen verzichtet.

In Tab. 7a (S. 35 - 38) findet sich eine Aufgliederung der vorgenannten Einzelbefunde nach Krankheitsgruppen. Diese Gruppen wurden statistisch nach Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s (26, 31) in Tab. 7b (S. 39) gegenübergestellt. Für die Gruppe der Patienten mit einer Rhinopathia pollinosa wurden $\bar{x}$ und s außerdem ohne den Extremwert 172,5 mg-% (Pat. 5) und für die Gruppe der Patienten mit einer Rhinopathia vasomotoria ohne den Extremwert 700,0 mg-% (Pat. 2) berechnet, da sehr wahrscheinlich diese Werte - zumindest der 700,0 mg-% Wert - auf methodische Unzulänglichkeiten zurückzuführen sind.

In Abb. 7 sind die IgA-Werte der verschiedenen Patientengruppen grafisch dargestellt.

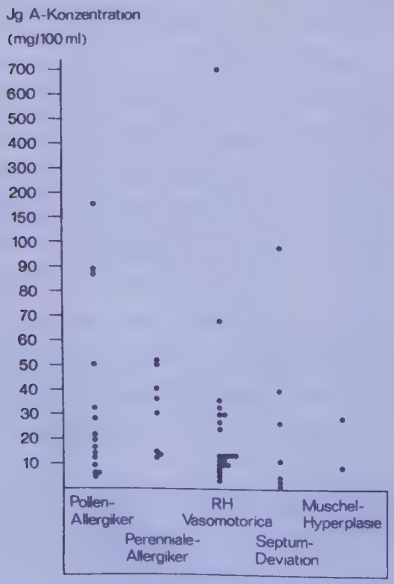

Abb. 7 Darstellung der IgA-Einzelwerte nach den in Tab. 7a (S. 35-38) aufgeführten Patientengruppen.

Krankheitsgruppen	Patienten Lfd. Nr.	Ig A -Konzentration in mg/100 ml	in I.E./ml
1. Patienten mit einer Rhinopathia pollinosa	5	172,5	102,6
	7	14,3	8,5
	8	5,83	3,5
	13	16,3	9,7
	18	88,6	52,7
	19	5,55	3,3
	20	9,75	5,8
	22	6,35	3,8
	23	87,5	52,1
	26	28,2	16,8
	27	19,8	11,8
	32	21,2	12,6
	42	12,85	7,6
	48	50,0	29,8
	51	32,1	19,1
	$\bar{x}_1$	38,1	22,7
	$\bar{x}_2$*	28,5	16,7
	s_1	46,0	27,4
	s_2*	29,8	17,8

Tab. 7a

1. Einzelbefunde und statistischer Mittelwert $\bar{x}$ sowie Standardabweichung s der Patienten mit einer Rhinopathia pollinosa.

* $\bar{x}_2$ und s_2 ohne den 172,5 mg % Wert (Pat. 5)

Krankheitsgruppen	Patienten Lfd. Nr.	Ig A-Konzentration in mg/100 ml	in I.E./ml
2. Patienten mit einer Rhinopathia vasomotoria allergica	16	50,25	29,9
	25	12,7	7,6
	29	30,25	18,0
	30	14,8	8,8
	36	40,1	23,9
	39	51,0	13,7
	43	14,75	8,8
	46	-	-
	50	36,7	21,8
	$\bar{x}$	31,3	18,6
	s	15,8	9,4

Tab. 7a

2. Einzelbefunde und statistischer Mittelwert $\bar{x}$ sowie Standardabweichung s der Patienten mit einer Rhinopathia vasomotoria allergica (Fortsetzung).

Krankheitsgruppen	Patienten Lfd. Nr.	Ig A-Konzentration in mg/100 ml	in I.E./ml
3. Patienten mit einer Rhinopathia vasomotoria	1	67,4	40,1
	2	700,0	416,5
	3	35,2	20,9
	4	9,45	5,6
	9	11,0	6,5
	10	13,28	7,9
	11	12,4	7,4
	14	30,4	18,1
	28	13,8	8,2
	31	8,9	5,3
	33	27,0	16,1
	34	12,9	7,7
	37	31,2	18,6
	40	33,1	13,7
	41	3,7	2,2
	44	5,93	3,5
	45	13,65	8,1
	47	10,8	6,4
	49	11,3	6,7
	52	24,0	14,3
	54	11,1	6,6
	56	7,02	4,2
	$\bar{x}_1$	49,7	29,6
	$\bar{x}_2$*	18,7	11,1
	s_1	145,5	86,6
	s_2*	68,3	40,6

Tab. 7a 3. Einzelbefunde und statistischer Mittelwert $\bar{x}$ sowie Standardabweichung s der Patienten mit einer Rhinopathia vasomotoria (Fortsetzung).

$\bar{x}_2$ und s_2 ohne den 700 mg % Wert (Pat. 2)

Krankheitsgruppen	Patienten Lfd. Nr.	Ig A-Konzentration in mg/100 ml	in I.E./ml
4. Patienten mit einer Nasenseptumdeviation	6	1,56	0,9
	15	39,1	23,3
	17	97,0	57,7
	21	1,65	1,0
	24	-	-
	35	25,9	15,4
	38	11,5	6,8
	53	4,82	2,9
	$\bar{x}$	25,9	15,4
	s	33,6	20,0
5. Patienten mit einer Nasenmuschelhyperplasie	12	28,5	17,0
	55	13,35	7,9
	$\bar{x}$	20,9	12,4
	s	10,7	6,4

Tab. 7a

4. Einzelbefunde und statistischer Mittelwert $\bar{x}$ sowie Standardabweichung s der Patienten mit einer Nasenseptumdeviation.

5. Einzelbefunde und statistischer Mittelwert $\bar{x}$ sowie Standardabweichung s der Patienten mit einer Muschelhyperplasie (Fortsetzung).

Mittelwert $\bar{x}$ / Standardabweichung s	Patientengruppen 1	2	3	4	5
$\bar{x}$, $\bar{x}_1$	38,1	31,3	49,7	25,9	20,9
$\bar{x}_2$	28,5		18,7		
s, s_1	46,0	15,8	145,5	33,6	10,7
s_2	29,8		68,3		

Tab. 7b Gegenüberstellung der statistischen Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen s der in Tab. 7a aufgeführten Patientengruppen.

Die Werte der Patienten mit einer Rhinopathia pollinosa und Rhinopathia vasomotoria allergica (Gruppen 1 und 2) sind den Werten der übrigen Patienten (Gruppen 3, 4 und 5) als "Nichtallergiker" gegenübergestellt worden und es hat sich nach dem WILCOXON-TEST* ergeben, daß mit 5% Irrtumswahrscheinlichkeit kein significanter Unterschied der IgA-Werte im Nasalsekret dieser beiden Patientenkollektive besteht.

* Den WILCOXON-TEST hat freundlicherweise Herr Panten vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation - Klinikum Steglitz (Berlin) - durchgeführt.

Die Sekrete von 20 Patienten (lfd. Nr. 37-56) wurden parallel zu den Untersuchungen mit Tripartigen-Platten noch mit LC-Platten quantitativ auf den Gehalt an Ig A geprüft. Die Sekrete wurden nicht eingeengt. Die Präzipitatdurchmesser sowie die Ig A-Konzentrationen sind in Tab. 8a dargestellt.

Patienten Lfd. Nr.	Immunglobulin A Präzipitatdurchmesser D (mm)	D^2 (mm^2)	Konzentration mg/100 ml	I.E./ml
37	5,4	29,16	3,5	2,08
38	5,5	30,25	4,5	2,68
39	5,5	30,25	4,5	2,68
40	5,8	33,64	7,0	4,16
41	5,4	29,16	3,5	2,08
42	5,3	28,09	3,0	1,78
43	6,0	36,0	8,5	5,05
44	6,9	47,61	16,5	9,81
45	5,3	28,09	1,5	0,89
46	5,8	33,64	3,5	2,08
47	5,4	29,16	1,75	1,04
48	5,8	33,64	3,5	2,08
49	5,3	28,09	1,5	0,89
50	5,4	29,16	1,75	1,04
51	5,4	29,16	1,75	1,04
52	5,2	27,04	2,0	1,19
53	5,5	30,25	2,25	1,33
54	5,6	31,36	2,5	1,48
55	5,1	26,01	0,75	0,44
56	5,5	30,25	2,25	1,33

Tab. 8a Befunde der quantitativen Ig A- Bestimmung von 20 Patientensekreten mittels LC-Partigen-Platten.

In Tab. 8b sind die Einzelbefunde der Tab. 8a nach Krankheitsgruppen geordnet und den Befunden, die mit den Tripartigen-Platten erhoben wurden, gegenübergestellt sowie die statistischen Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen s berechnet worden.

Krankheitsgruppen	Patienten Lfd. Nr.	Immunglobulin A (in mg/100 ml) mit Tripartigen-Platten	mit LC-Platten
Allergiker (Rhinopathia pollinosa und vasomotoria allergica)	39	51,0	4,5
	42	12,85	3,0
	43	14,75	8,5
	46	-	3,5
	48	50,0	3,5
	50	36,7	1,75
	51	32,1	1,75
	$\bar{x}$	32,9	3,8
	s	16,5	2,3
Rhinopathia vasomotoria	37	31,2	3,5
	40	33,1	7,0
	41	3,7	3,5
	44	5,93	16,5
	45	13,65	1,5
	47	10,8	1,75
	49	11,3	1,5
	52	24,0	2,0
	54	11,1	2,5
	56	7,02	2,25
	$\bar{x}$	15,2	4,2
	s	11,0	4,6
Septumdeviation	38	11,5	4,5
	53	4,82	4,6
Muschelhyperplasie	55	13,35	0,75

Tab. 8b Gegenüberstellung von 20 Ig A-Befunden, die mit Tripartigen- bzw. LC-Platten erhoben wurden.

Bei Betrachtung der Befunde der Tab. 8b (S. 41) wird deutlich, daß die Werte, die mit den LC-Platten gefunden wurden, niedriger waren, als diejenigen, die mit den Tri-Partigen-Platten ermittelt wurden. Darauf wird in der Diskussion noch eingegangen.

20 Sekrete wurden im zeitlichen Abstand von 4 Wochen ein zweites Mal mit LC-Platten analysiert, die Befunde sind in Tab. 9a wiedergegeben und schließlich sind in Tab. 9b die nach Krankheitsgruppen geordneten numerischen und statistischen Werte dieser Proben, der zweizeitlich voneinander getrennt durchgeführten Analysen gegenübergestellt worden. Es wird deutlich, daß die Werte der Erstuntersuchung nicht reproduzierbar waren.

Patienten Lfd. Nr.	Immunglobulin A Präzipitatdurchmesser		Konzentration	
	D (mm)	D^2 (mm^2)	mg/100ml	I. E. /ml
37	5, 3	28, 09	3, 0	1, 78
38	5, 1	26, 01	1, 5	0, 89
39	5, 2	27, 04	2, 0	1, 19
40	5, 1	26, 01	1, 5	0, 89
41	5, 2	27, 04	2, 0	1, 19
42	5, 1	26, 01	1, 5	0, 89
43	5, 6	31, 36	5, 0	2, 98
44	6, 5	42, 25	13, 0	7, 74
45	5, 4	29, 16	1, 75	1, 04
46	5, 8	33, 64	3, 5	2, 08
47	5, 4	29, 16	1, 75	1, 04
48	5, 8	33, 64	3, 5	2, 08
49	5, 3	28, 09	1, 5	0, 89
50	5, 3	28, 09	1, 5	0, 89
51	5, 3	28, 09	1, 5	0, 89
52	5, 1	26, 01	0, 75	0, 44
53	5, 5	30, 25	2, 25	1, 33
54	5, 2	27, 04	2, 0	0, 59
55	5, 4	29, 16	1, 75	1, 04
56	5, 6	31, 36	2, 5	1, 48

Tab. 9a Befunde von 20 Sekreten nach Doppelbestimmung mit LC-Partigen-Platten.

Krankheitsgruppen	Patienten Lfd. Nr.	Immunglobulin A (in mg/100 ml) 1. Analyse	2. Analyse
Allergiker (Rhinopathia pollinosa und vasomotoria allergica)	39	4,5	2,0
	42	3,0	1,5
	43	8,5	5,0
	46	3,5	3,5
	48	3,5	3,5
	50	1,75	1,5
	51	1,75	1,5
	$\bar{x}$	3,8	2,6
	s	2,3	1,4
Rhinopathia vasomotoria	37	3,5	3,0
	40	7,0	1,5
	41	3,5	2,0
	44	16,5	13,0
	45	1,5	1,75
	47	1,75	1,75
	49	1,5	1,5
	52	2,0	0,75
	54	2,5	1,0
	56	2,25	2,5
	$\bar{x}$	4,2	2,9
	s	4,6	3,9
Septumdeviation	38	4,5	1,5
	53	2,25	2,25
Muschelhyperplasie	55	0,75	1,75

Tab. 9b Gegenüberstellung der Befunde der Doppelbestimmung mit LC-Partigen-Platten.

2.2.2 Befunde der zweidimensionalen Immundoppeldiffusion sowie der immunelektrophoretischen Untersuchungen

Unter den Befunden der zweidimensionalen Immundoppeldiffusion imponierten vor allem die Ergebnisse unter Verwendung des Anti-Sekretstücks in stark eingeengten Proben und unter gleichzeitiger Verdünnung des Antiserums (Abb. 8). IgA war ebenfalls in allen Proben nachweisbar, semiquantitativ jedoch relativ stärker.

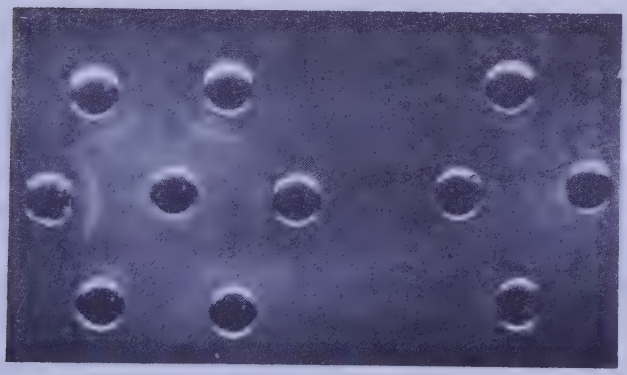

Abb. 8 Präzipitate einiger Nasalsekretproben gegen Anti-Sekretstück

Die immunelektrophoretischen Analysen unter Verwendung von Anti-IgA ergaben nur in den gepoolten und stark eingeengten Sekretproben einen positiven Befund. Dabei ergaben sich nach Art der elektrophoretischen Position, aber auch auf Grund semiquantitativ faßbarer Phänomene - etwa Antigenüberschußphänomene oder Verlängerung des Präzipitates- zwischen den Befunden der Allergiker- und denjenigen der Nichtallergikergruppe keine Unterschiede.

Die Ergebnisse nach immunelektrophoretischer Untersuchung mit Antisekretstück waren insgesamt nur schwach faßbar. In den eingeengten, gepoolten Proben ergaben sich bereits starke Antigen-Überschußphänomene mit unscharfer Zeichnung der Präzipitationslinien.

Unter Verwendung eines polyvalenten Anti-Humanserums fand sich insbesondere in den eingeengten, gepoolten Proben ein spärliches Präzipitatmuster, in welchem Albumin, eine Fraktion im α_1 - α_2-Bereich (relativ weit gespanntes zartes Präzipitat), eine Spur Transferrin sowie IgA sich abzeichneten.

2.2.3 Vergleich der Patientengruppen unter Einbeziehung der Hauttestungen und Rhinogramme.

In der Tab. 10a (S. 48 und 49) sind die Ergebnisse der Hauttestungen wiedergegeben. Zu den in der Tabelle benutzten Kurzformeln der Gruppenantigene wird auf die Tab. 5a (S. 17) verwiesen. Bei einem Patienten (lfd. Nr. 26) wurden wegen bestehender Kontraindikationen keine Hauttestungen durchgeführt.

Eine gerichtete Korrelation der Ergebnisse der Hauttestungen zu den quantitativen Befunden der IgA Bestimmungen im Nasalsekret wurde nicht gefunden.

Die Ergebnisse der rhinomanometrischen Messungen vor und nach Otrivengabe® sind in Tab. 10b (S. 50 - 52) dargestellt. Bei allen Patienten zeigte die wiederholte Messung nach Applizierung von Otriven® eine deutliche Abnahme bis Normalisierung des Nasenatmungswiderstandes. Auch bei den Patienten mit einer rhinoskopisch gesicherten Nasenseptumdeviation war eine Abschwellung der Nasenschleimhaut zu verzeichnen. Diese Befunde wurden durch die Tatsache unterstützt, daß zwei der Patienten einen positiven Hauttest aufwiesen und die Ausgangswerte dieser Patienten nur eine mäßige Schwellung der Schleimhäute erkennen ließen.

Die bei 14 Patienten gemessenen Nasenatmungswiderstände nach intranasaler Allergenapplizierung zeigten positive Befunde. In drei Fällen wurde ein positiver Befund erhoben, obwohl die Hauttestungen dieser Patienten negativ verliefen.

Patienten Lfd. Nr.	Gruppenantigene A1	A2	A10	A13	B1	B2	B3	B8	B9	B10	B11
1											
2											
3											
4											
5										+	
6											
7									+	+	+
8										+	
9											
10											
11											
12											
13								+	+	+	
14											
15	+			+							
16		+									
17	+	+									
18								+	+	+	+
19	+							+	+	+	+
20	+			+							
21											
22								+			+
23	+		+					+			
24											
25	+										
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27						+			+	+	+
28											

Tab 10a Befunde der Hauttestungen (+: positive Hautreaktion auf das entsprechende Gruppenantigen).

Patienten Lfd. Nr.	Gruppenantigene A1	A2	A10	A13	B1	B2	B3	B8	B9	B10	B11
29	+		+								
30	+										
31											
32						+		+			
33											
34											
35											
36	+										
37											
38											
39	+										
40											
41											
42									+	+	+
43	+										
44											
45											
46	+										
47											
48						+		+	+		
49											
50	+										
51					+	+	+				
52											
53											
54											
55											
56											

Tab 10a Befunde der Hauttestungen (+: positive Hautreaktion auf das entsprechende Gruppenantigen (Fortsetzung)).

Nasenatmungswiderstand

$$\frac{10^3 \times \text{mm } H_2O}{(\text{l je min.})^2}$$

Patienten Lfd. Nr.	vor Otrivengabe rechts E	A	links E	A	10 min. nach Otrivengabe rechts E	A	links E	A
1	145	158	41	55	50	49	20	22
2	27	59	112	235	26	34	24	36
3	73	83	480	520	37	43	40	75
4	88	86	90	110	29	31	16	18
5	41	52	82	120	22	25	30	41
6	43	59	48	52	21	22	16	15
7	9	10	105	150	-	-	37	43
8	110	120	64	61	49	47	33	32
9	200	405	33	31	53	77	-	-
10	55	104	450	600	24	24	24	31
11	140	150	41	49	18	20	15	17
12	90	124	60	94	42	52	24	27
13	35	49	18	24	6	8	18	22
14	51	82	30	35	16	17	22	24
15	48	22	280	140	18	14	40	18
16	150	140	290	390	25	30	26	72
17	390	550	120	120	14	16	25	25
18	925	420	410	920	125	41	37	43
19	330	410	55	78	32	46	18	22
20	65	77	1700	1800	18	42	230	460

Tab. 10b Gegenüberstellung der Werte der seitengetrennten Nasenatmungswiderstandsmessung vor Otrivengabe und 10 min. nach Otrivengabe (E: Naseneingang, A: Nasenausgang).
v : verschlossen
(-): nicht meßbarer Widerstand

Nasenatmungswiderstand

$$\frac{10^3 \times \text{mm } H_2O}{(1 \text{ je min.})^2}$$

Patienten Lfd. Nr.	vor Otrivengabe rechts		links		10 min. nach Otrivengabe rechts		links	
	E	A	E	A	E	A	E	A
21	130	130	400	720	50	37	55	180
22	76	100	50	65	42	57	18	24
23	500	750	35	46	55	68	32	28
24	35	29	9	8	24	18	-	-
25	320	240	160	220	140	60	46	28
26	150	210	v.	v.	21	22	98	140
27	250	445	21	28	47	61	21	26
28	17	15	95	280	17	15	18	20
29	180	170	240	260	55	34	42	37
30	54	65	120	160	34	37	40	48
31	48	72	v.	v.	28	33	400	300
32	54	48	37	34	18	24	22	26
33	52	50	170	180	42	46	58	62
34	86	95	620	600	74	99	62	82
35	22	24	35	46	-	-	-	-
36	400	440	280	440	240	280	34	37
37	39	49	450	800	22	30	65	129
38	10	12	275	174	-	-	56	63

Tab. 10b Gegenüberstellung der Werte der seitengetrennten Nasenatmungswiderstandsmessung vor Otrivengabe und 10 min. nach Otrivengabe (E: Naseneingang, A: Nasenausgang) (Fortsetzung).

v : verschlossen

(-): nicht meßbarer Widerstand

Nasenatmungswiderstand

$$\frac{10^3 \times \text{mm } H_2O}{(\text{l je min.})^2}$$

Patienten Lfd. Nr.	vor Otrivengabe				10 min. nach Otrivengabe			
	rechts		links		rechts		links	
	E	A	E	A	E	A	E	A
39	108	118	31	39	102	120	18	22
40	6	8	24	17	-	-	-	-
41	148	280	32	34	108	180	-	-
42	71	100	62	95	65	98	37	38
43	60	240	1200	3900	75	168	230	460
44	v.	v.	v.	v.	v.	v.	41	49
45	110	120	64	61	49	47	33	32
46	124	140	22	21	26	38	-	-
47	65	82	180	270	20	24	33	40
48	80	100	120	200	28	50	18	18
49	145	340	420	530	17	28	88	145
50	58	80	14	14	29	38	-	-
51	25	22	38	71	15	15	30	32
52	78	150	70	140	41	46	49	47
53	52	55	260	250	32	45	35	41
54	33	40	160	340	20	24	30	32
55	150	140	178	112	15	18	41	49
56	100	96	260	320	22	26	10	10

Tab. 10b Gegenüberstellung der Werte der seitengetrennten Nasenatmungswiderstandsmessung vor Otrivengabe und 10 min. nach Otrivengabe (E: Naseneingang, A: Nasenausgang) (Fortsetzung).

v : verschlossen

(-): nicht meßbarer Widerstand

2.3 Diskussion

Bisherige Untersuchungen des Nasalsekrets zum quantitativen Nachweis des Immunglobulins A (1, 10, 23, 37, 40, 44, 67) haben gezeigt, daß dem Immunglobulin A, wie in nahezu allen Sekreten, eine besondere Bedeutung zukommt.

ROSSEN et al. (67) untersuchten die Nasalsekrete 15 erwachsener Probanden auf den quantitativen Gehalt an IgA, IgE, Albumin und Siderophilin. Sie bestimmten den prozentualen Anteil dieser Proteine am Gesamtproteingehalt des Sekrets. IgA hatte mit 21-53% den größten Anteil am Gesamtproteingehalt, absolut waren das 10,6 - 59,2 mg/100 ml. Während einer Periode von 27 Tagen entnahmen sie elfmal Nasensekret von jedem Probanden; dabei konnten sie feststellen, daß bezüglich der Gesamtmenge des Schleimes und der jeweiligen Proteinkonstellation des Sekrets bei ein- und denselben Probanden keine nennenswerten Unterschiede bestanden. Unter den Probanden traten erhebliche Schwankungsbreiten auf. Abhängigkeiten der Proteinmengen zu jeweiligen akuten bzw. chronischen Infektionen der Atmungsorgane bestanden nicht.

HAWORTH et al. (37) konnten bei Kindern im Alter von drei Monaten bis zu neun Jahren mit IgA-Konzentrationen von 1,5 - 56 mg/100 ml keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters der Patienten, der Schwere der Infektion und dem Nachweis pathogener Keime feststellen.

ALFORD (1) wählte für die IgA-Bestimmung des Nasalsekrets Patienten mit chronischer Bronchitis und Lungenemphysem aus, dieser Gruppe stellte er Patienten mit anderen - nicht näher bezeichneten - Infektionen der Atmungsorgane gegenüber. Bei einer weiteren Gruppe gesunder Probanden legte er Wert auf die Feststellung einer eventuellen Abhängigkeit der IgA-Konzentration vom Alter der Probanden. Die quantitative Analyse ergab im Vergleich beider Patientengruppen keine Unterschiede, jedoch bestand ein signifikanter Unterschied zu der Gruppe der gesunden Probanden, der womöglich auf das jüngere

Alter dieser Patienten zurückzuführen ist, ALFORD stellte mit zunehmendem Alter der Patienten eine stetige Abnahme der IgA-Konzentration im nasalen Sekret fest.

ISHIZAKA et al. (44) bestimmten neben dem IgE auch die Immunglobuline G, M und A im Sputum, Serum und Nasalsekret asthmatischer Kinder und gesunder Vergleichspersonen. Die Werte des IgA betrugen ca. 15 - 193 mg/100 ml im Nasalsekret.

COHEN et al. (23) untersuchten das IgA und IgG im Nasalsekret gesunder, asthmatischer und an akuten Infektionen der Atmungsorgane leidender Kinder. Es wurde der Quotient aus IgA und IgG gebildet, der sich bei den Asthmatikern nicht von dem der Kontrollgruppe unterschied, dagegen war er bei den Kindern mit akuten Infektionen höher als bei den gesunden Probanden.

HOBDAY et al. (40) verglichen die Konzentrationen des IgA, IgG und IgE im Nasalsekret gesunder und asthmatischer Kinder. Beim IgA fanden sie keine signifikanten Unterschiede, dagegen war das IgE bei den Asthmatikern deutlich erhöht.

BRANDTZAEG (10) fand in seiner Studie über die quantitative Bestimmung des freien Sekretstücks in einem Nasalsekret eines gesunden Probanden 117,8 mg IgA/100 ml Sekret, das entsprach einem Quotienten aus Sekretstück und IgA von 0,04.

Bei der Interpretation der Befunde haben die verschiedenen Autoren unterschiedliche Gesichtspunkte zugrunde gelegt. So geben ROSSEN et al. (67) und ALFORD (1) die Immunglobulinkonzentration im Verhältnis zur Gesamtproteinmenge an. COHEN et al. (23) und HOBDAY et al. (40) haben darüber hinaus Wert darauf gelegt, das Verhältnis der IgA-Konzentrationen zu den Konzentrationen der anderen Immunglobulinklassen des Nasalsekrets, etwa des IgE, zum Parameter ihrer Aussagen zu machen. Sie begründen dies damit, daß eine bessere Vergleichbarkeit der Werte hergestellt wird, zumal es keine Normwerte des IgA für das Nasalsekret gibt.

Die vorliegenden eigenen quantitativen Untersuchungen beziehen sich ausschließlich auf die isoliert nachgewiesene IgA-Konzentration im Verhältnis zu einem definierten Volumen. Dabei wurde der Verdünnungseffekt durch die Spülflüssigkeit berücksichtigt. Unter der Berücksichtigung, daß dem IgA die hinlänglich bekannten Antikörper-Eigenschaften gegen Viren (S. 7) des Respirationstrakts zukommen, dürfte die Bestimmung der absoluten Konzentration pro Volumeneinheit als Screening-Methode in der klinischen Medizin stichhaltig genug sein. Unter Zugrundelegung der Konzentration anderer Immunglobuline würde unseres Erachtens ein völlig anderer Fragenkomplex mit einer Reihe neuer Probleme aufgeworfen werden.

Ungeachtet der in der Literatur angegebenen unterschiedlichen Parameter, stimmen die im eigenen Untersuchungsgang erhobenen Befunde im Bezug auf das IgA weitgehend mit denjenigen von ISHIZAKA et al. sowie ROSSEN et al. (44, 67) überein.

Jedoch ist festzustellen, daß in den bisherigen Angaben eine Gegenüberstellung der Befunde von Allergikern und von Patienten mit einer Rhinopathia vasomotoria nicht angetroffen wurde.

Die in der Literatur genannten - zum Teil sehr erheblichen - Schwankungsbreiten der Werte und auch recht unterschiedlichen Befunde, sind sicherlich zum Teil auf die Heterogenität des Patientengutes sowie die unterschiedliche Altersverteilung der Patienten zurückzuführen.

Darüber hinaus spielen aber wahrscheinlich auch Unterschiede methodischer Art eine Rolle. Dies scheint insbesondere Bedeutung zu erlangen bei der Aufbereitung der Nasalsekrete.

Die Methodik der Gewinnung und Aufbereitung des Nasalsekrets wurde ausführlich von ANDERSON et al., ARTENSTEIN et al. und ROSSEN et al. (2, 4, 67) beschrieben, sie homogenisierten, zentrifugierten, dialysierten und konzentrierten das Nasalsekret. Die folgenden Untersucher gingen nach ähnlichem Prinzip vor. Grundsätzlich ist diese Aufbereitungstechnik sicherlich die Methode der Wahl, zumal wenn es sich um purulente oder hochvisköse Sekrete handelt. Wir verzichteten bei

unseren Untersuchungen auf diese Vorbehandlung des Sekrets und begnügten uns nach kurzem Durchmischen mit der Konzentration. Wir glaubten, das vertreten zu können, da es sich bei unseren Sekretproben makroskopisch um keine purulenten bzw. hochviskösen Sekrete handelte. Außerdem war uns daran gelegen, den Untersuchungsgang als Screening-Methode so kurz wie irgend vertretbar zu halten. Zudem muß offenbleiben, ob nicht durch das Homogenisieren und Zentrifugieren des Sekrets Alterationseffekte auftreten, die sich möglicherweise auf das Immunglobulinsystem auswirken.

Einen weiteren Diskussionspunkt betrifft die Qualität des verwendeten Anti-IgA-Serums und des für die quantitative Berechnung erforderlichen Bezugssystems (Standardserum). Die meisten Untersucher des Nasalsekrets haben handelsübliches Anti-IgA sowie Standardserum für ihre Studien verwendet. Dabei muß festgestellt werden, daß verschiedene Bezugsquellen, je nach Land und Kontinent, verwendet wurden, im wesentlichen handelte es sich um Präparate der Firma Behring Werke AG und Hyland.* Darüber hinaus wurden von einigen Forschergruppen Anti-Immunglobulin-Seren bzw. Standardseren im eigenen Laboratorium hergestellt (1, 10, 67). Nach eigenen Erfahrungen mit IgA-Antiseren der Firma Behring Werke AG und Hyland darf festgestellt werden, daß beide Präparate einschließlich der Antikörper vermischten Agarplatten, hinsichtlich Qualität und Reinheitsgrad und Antikörpertiter nahezu gleichwertig beschaffen sind, so daß zwischen diesen offenbar keine nennenswerten Differenzen zu erwarten waren.

Eine Schwierigkeit besteht bei allen Fällen der quantitativen Immunglobulin-Bestimmung im Auffinden der Äquivalenzzonen; dies ist umso schwieriger, je niedriger die Konzentrationen in den biologischen Lösungen vorliegen. Hier müssen entweder die Antigen-Lösung successiv eingeengt oder die Antikörper-vermischten Agarplatten mit unterschiedlichen Antikörper-Konzentrationen hergestellt werden. In vorliegender Arbeit wurden diese Fakten soweit wie möglich berücksichtigt.

* Hyland Laboratories, 4500 Colorado Blvd., Los Angeles, Calif.

Eine weitere, nicht restlos geklärte Frage ist die, ob es berechtigt ist, zur quantitativen 11 S Sekret IgA-Bestimmung ein Standardserum, das dem 7S IgA entspricht, zu verwenden. Deshalb stellten sich einige Autoren das Standardserum selbst her und ALFORD (1) diskutiert, ob nicht die in der Literatur unterschiedlichen Befunde zum Teil auf diesen Faktor zurückzuführen sind.

Auch TOMASI (86) weist darauf hin, daß bei Verwendung eines 7S IgA Standard die Konzentration des IgA in Sekreten durchschnittlich um das 3-4-fache zu niedrig eingeschätzt wird. Dieses deckt sich wiederum mit den Befunden, die BUTLER et al. (18) gefunden haben, sie geben den Anteil des 7S IgA am Sekret mit 20% an, den Rest - also 80% - soll das 11 S IgA ausmachen.

Trotz Würdigung dieser Feststellung muß dennoch konstatiert werden, daß bei einem möglichen Fehler in der quantitativen Erfassung des Sekrets IgA durch Anti 7S IgA, dieser Fehler bei einheitlicher Methodik konstant und somit bei der semiquantitativen vergleichenden Erfassung nicht ins Gewicht fallen dürfte.

Mit Bezug auf die vorliegenden Befunde des Nachweises des secretory piece mittels der zweidimensionalen Immundoppeldiffusion sowie der Immunelektrophorese ist folgendes anzumerken:
Diese Ergebnisse beweisen, daß offenbar in dem vorliegenden Untersuchungsgut freies Sekretstück vorgelegen hat, wobei unterstellt werden muß, daß das Anti-secretory-piece der Behring Werke wirklich nur gegen das freie Sekretstück gerichtet ist. Denn es wird diskutiert, daß dieses nur mit spezifischem Anti-Sekretstück nachgewiesen werden kann (10). Die negativen Befunde schließen allerdings nicht aus, daß komplette IgA-Moleküle vorgelegen haben. Dies erhellt dadurch, daß die Antigenbindungsstelle des secretory piece im Molekül des Sekret IgA gewissermaßen durch das DIMER des IgA nach außen geschützt bzw. maskiert vorliegt und somit einem spezifischen Anti-Sekretstück-Antikörper der Zugang verwehrt bleibt (9, 10, 14). Voraussetzung für den Nachweis des gebundenen secretory piece, der im wesentlichen durch den Nachweis des Sekret-IgA geführt wird, ist deshalb die vor-

herige Reindarstellung und Aufspaltung des Sekret IgA mit nachfolgender immunologischer Identitätsreaktion der einzelnen Molekülkomponenten, eine Methode, die für den Einsatz im klinischen Routinelaboratorium vom Aufwand her indiskutabel ist.

Für die Bestimmung des Sekret IgA scheinen im nichteingeengten Nasalsekret am besten Sandwich-Techniken im Zusammenhang mit Präzipitationsreaktionen und insbesondere radioimmunologische Methoden geeignet zu sein. Diese Methoden vermögen kleinste Konzentrationen von Antigen-Antikörper-Komplexen ($4 \cdot 10^{-8}$ bzw. $2,5 \cdot 10^{-10}$ g) zu objektivieren, somit entfällt der Einengungsprozeß, der abgesehen vom zeitlichen Faktor, möglicherweise Einfluß auf die Beschaffenheit des Sekrets auszuüben vermag. Bei den neuerdings lieferbaren Low-Concentration plates entfällt - beim Nachweis des IgA im Nasalsekret - der Einengungsprozeß. Womöglich sind darauf auch die in dieser Arbeit im Vergleich zu den Tri-Partigen-Platten wesentlich niedrigeren ermittelten Konzentrationen zurückzuführen. Auf jeden Fall erscheint nach stärkerer Konzentration des Nasalsekrets die anschließende Homogenisierung als unerläßlich, wodurch ein zusätzlicher Arbeitsschritt vor der immunologischen Bestimmung der Sekret-IgA-Faktoren erforderlich wird.

An der Bedeutung der Aufklärung der Proteinkomponenten des Nasalsekrets, hier insbesondere der Komposition von Immunglobulinen und Sekretfaktoren, für differentialdiagnostische und prognostische Fragen bei Erkrankungen des oberen Respirationstraktes besteht unseres Erachtens kein Zweifel. Nützlich erscheint dabei die vergleichsweise Mituntersuchung entsprechender Serumfaktoren. Nach den bisherigen Befunden des Nasalsekrets sowie im Analogieschluß zu Befunden des Bronchialsystems, können folgende Phänomene diagnostische Bedeutung erlangen: Im Mittelpunkt des Interesses steht hier das Sekret IgA. Vermehrung des IgA, aus welcher man auf die vermehrte Existenz des Sekret IgA schließt, beweist zunächst ein verstärktes Engagement der lokalen Antikörperbildung und läßt somit Rückschlüsse zu auf einen stattgehabten Antigenkontakt, also eine Infektion oder Superinfektion. Die Reduzierung von IgA bei noch ausreichendem Nachweis isolierten Sekretstücks

beweist Unfähigkeit der Sekret-IgA-Synthese u. zw.:

1.) Aus Gründen des Funktionszustandes der Epitheloidzellen, der hier offenbar gestört ist, d. h. die 11S IgA-Synthese wird nicht oder nur partiell vollzogen.

2.) Der Nachweis des freien Sekretstücks und von 7S IgA-Molekülen deutet unter anderem auch auf die Möglichkeit hin, daß Epitheloidzellen durch morphologische Umbauprozeße verändert sind.

3.) Die Einwanderung der Plasmazellen kann durch Fibrosierungsvorgänge der Gewebsschichten gestört oder völlig verhindert sein, so daß kein 7S IgA zur Synthese bereit ist.

4.) Das isolierte völlige Fehlen des IgA bei Vorhandensein des Sekretstücks läßt auch den Schluß zu, daß es sich hier um einen lokalen oder auch generalisierten IgA-Defekt ohne Einschränkung der Epitheloidzellfunktion handelt.

5.) Das Fehlen sowohl des Sekretstücks als auch des IgA, weist auf eine komplette Zerstörung der Mukosa bzw. komplette Inaktivität einschließlich der Submukosa hin.

Der Nachweis von Sekret-IgA im Serum weist auf vorangegangene erhebliche Permeabilitätsstörungen der Gefäße und Zellen im Bereich der Nasalschleimhaut bei noch intakter IgA-Synthese hin (92).

Wie eingangs in der Diskussion dargelegt, sind sich die Autoren darüber einig, daß dem Immunglobulin A in den Sekreten große Bedeutung beizumessen ist. Ferner wird es stets in höchster Konzentration im Vergleich zu anderen Immunglobulinen vorgefunden. Jedoch darüber, welche pathogenetische und klinische Bedeutung dem Sekret-IgA bei Infektionen und allergischen Erkrankungen der Respirationsorgane zukommt, besteht noch weitgehend Unklarheit.

So wird berichtet, daß bei lokalem bzw. generalisiertem IgA-Mangel eine erhöhte Infektionsanfälligkeit besteht und daß das Sekret IgA einen wesentlicheren Parameter in der Beurteilung der jeweiligen Immunitätslage des Patienten darstellt, als das Serum IgA (8, 48, 79). Ander-

seits weist TOMASI (82, 86) darauf hin, daß in der Literatur Fälle beschrieben wurden, wo trotz totalem IgA-Defizit keinerlei klinische Symptomatik bestand.

MEDICI et BÜRGI (52) fanden ein stetiges Abnehmen der IgA-Konzentration und des secretory piece im Sputum in enger Beziehung zur Dauer und Schwere der chronischen Bronchitis. Auch TÜRK und WIERSBITZKY (90) glaubten eine direkte Korrelation zwischen lokalem IgA-Mangel im Tracheobronchialsekret und der Rezidivhäufigkeit bronchopulmonaler Infekte sowie der Schwere des Bronchospasmus der untersuchten Patienten zu sehen.

Ferner wurde verschiedentlich eine erhöhte Resistenz gegen Infektionen des Respirationstraktes festgestellt, wenn entsprechend höhere IgA-Konzentrationen im Nasalsekret vorlagen (5, 15).

Bei allergischen Erkrankungen der Respirationsorgane werden von einigen Autoren dem Sekret IgA blockierende Eigenschaften zugesprochen (27, 39, 88, 89). Es wird vermutet, daß die Reaktionen zwischen dem jeweiligen Allergen und dem zellfixierten IgE mit Reaginaktivität vom IgA blockiert werden und daß folglich die Ausschüttung biogener Amine ausbleibt.

TURK et al. (89) fanden bei in vitro-Versuchen in Nasalsekreten Allergiker und Nichtallergiker blockierende Antikörper, die überwiegend dem IgA zuzuordnen waren. Das Vorliegen dieser Antikörper war bei den Allergikern unabhängig von der klinischen Akuität.

Aus der Erkenntnis heraus, daß dem lokalen IgA bei der Infektabwehr und Blockierung allergischer Reaktionen eine besondere Bedeutung zukommt, sind verschiedene Therapieversuche unternommen worden, die zum Ziele hatten, das lokale Antikörpersystem zu stimulieren.

So berichtet TOMASI (86), daß die Immunität gegen verschiedenste Virusinfektionen der Atmungsorgane sehr gut korreliert mit dem IgA-Antikörpertiter gegen Viren in den Sekreten.

HLASIVCOVÁ und PEŠÁK (39) konnten nach intranasaler Applikation von mit IgA angereichertem Gammaglobulin keine Besserung der Symptomatik bei Patienten mit einer Rhinopathia pollinosa und Rhinopathia allergica beobachten.

Befunde die ergaben, daß Sekret IgA bei Allergikern im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erniedrigt vorlag (56) konnten wir nicht bestätigen.

Auch in neueren Arbeiten (40, 75, 88), in denen die Befunde der Allergiker den Nichtallergikern gegenübergestellt wurden, konnten keine Unterschiede in der IgA- Konzentration im Nasensekret erhoben werden.

3 Zusammenfassung

1. Es wurden 56 Nasalsekrete quantitativ nach der radialen Immundiffusion auf den Gehalt von Immunglobulin A untersucht.

2. Bei den qualitativen Untersuchungen nach der zweidimensionalen Immundoppeldiffusion fiel besonders der Nachweis von freiem secretory piece in einigen Nasalsekreten auf.

3. In der Regel bereitet die Diagnose der Rhinopathia pollinosa, wegen der charakteristischen Anamnese keine Schwierigkeiten. Erheblich schwieriger ist dagegen die differentialdiagnostische Abgrenzung der ganzjährigen Rhinopathia vasomotoria allergica von der Rhinopathia vasomotoria; deshalb wäre es wünschenswert, einen Parameter zu haben, der diese beiden Krankheitsbilder eindeutig unterscheiden läßt, zumal das therapeutische Vorgehen recht unterschiedlich ist.

4. Ein signifikanter Unterschied der IgA-Konzentrationen konnte bei den genannten beiden Krankheitsgruppen nicht gefunden werden. Es stellt sich allerdings die Frage einer allergischen Komponente bei den Fällen von Rhinopathia vasomotoria.

5. Solange noch keine Normalwerte bezüglich des Sekret IgA vorliegen, sind Verlaufsuntersuchungen notwendig, die möglicherweise Aufschluß über Prognose und Therapieerfolg der Erkrankungen geben können.

6. Die Weiterentwicklung und technische Vereinfachung hochsensibler immunologischer Techniken bis zu Screening Methoden für das klinisch-immunologische Routinelaboratorium ist notwendig.

4 Literaturverzeichnis

1. ALFORD, ROBERT H.: Effects of chronic bronchopulmonary disease and aging on human nasal secretion IgA concentrations. J. Immunol. 101, 5: 984 - 988 (1968)

2. ANDERSON, TRUMAN O.; RIFF, LOUISE J. M.; JACKSON, GEORGE GEE: Immunoelectrophoresis of nasal secretions collected during a common cold: Observations which suggest a mechanism of seroimmunity in viral respiratory infections. J. Immunol. 89, 4: 691 - 697 (1962)

3. v. ARENTSSCHILD, O.: Der Nasenwiderstand bei Eigen- und Fremdstrommessung. Arch. Ohr-, Nas. - und Kehlk. -Heilk. 187, 1 und 2: 664 - 669 (1966)

4. ARTENSTEIN, M. S.; BELLANTI, J. A.; BUESCHER, E. L.: Identification of the antiviral substances in nasal secretions. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 117 : 558 - 564 (1964)

5. BECKER, W.; RAPP, W.; SCHWICK, H. G.; STÖRIKO, K.: Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation. Zeitschr. Klin. Chem. u. Klin. Bioch. 6, 3: 113 - 122 (1968)

6. BELLANTI, Joseph, A.; ARTENSTEIN, MALCOLM, S.; BUESCHER, EDWARD, L.: Characterization of virus neutralizing antibodies in human serum and nasal secretions. J. Immunol. 94, 3: 344 - 351 (1965)

7. BELLANTI, JOSEPH, A.; BUESCHER, EDWARD, L.; BRANDT, W. E.; DANGERFIELD, H. G.; CROZIER, D.; Characterization of human serum and nasal hemagglutinating antibody to Francisella Tularensis. J. Immunol. 98, 1: 171 -178 (1967)

8. BELLANTI, JOSEPH A.: Factors influencing the production of secretory IgA antibody in nasal secretions. Prot. biol. fluids 16 th colloquium: 307 - 314 (1969)

9. BRANDTZAEG, Per: Human secretory Immunoglobulins. 3. Immunochemical and physicochemical studies of secretory IgA and free secretory piece. Acta path. microbiol. scand. Section B. 79, 2: 165 - 188 (1971)

10. BRANDTZAEG, Per: Human secretory Immunoglobulins. 4. Quantitation of free secretory piece. Acta path. microbiol. scand. Section B. 79, 2 : 189 - 203 (1971)

11. BRANDTZAEG, Per; BERDAL P.: Two populations Immunoglobulin-containing cells in human nasal mucosa. Annual meeting of the European academy of allergology and clinical Immunology, Oslo (Aug. 1972)

12. BRANDTZAEG, Per: Unfolding of human secretory Immunoglobulin A. Immunochemistry 7: 127 - 130 (1970)

13. BRANDTZAEG, Per: Mucosal and glandular distribution of Ig components. Immunology 26: 1101 - 1114 (1974)

14. BRANDTZAEG, Per: Hidden antigenic determinant in secretory Immunoglobulin A. Nature 220: 292 - 293 (1968)

15. BRASHER, GEORGE W.; DEITERMAN, LOUIS H. Jr.: Salivary IgA and infection in children with atopy. Ann. Allergy 30, 5: 241 - 249 (1972)

16. BROWN, WILLIAM R.; NEWCOMB, RICHARD W.; ISHIZAKA, KIMISHIGE: Proteolytic degradation of exocrine and serum Immunoglobulins. J. Clin. Invest. 49, 7: 1374 - 1380 (1970)

17. BULL, DAVID M.; BIENENSTOCK, JOHN; TOMASI, THOMAS B.: Studies on human intestimal Immunoglobulin A. Gastroenterology 60, 3: 370 - 380 (1971)

18. BUTLER, WILLIAM T.; ROSSEN, ROGER D.; WALDMANN, THOMAS A.: The mechanism of appearance of Immunoglobulin A in nasal secretions in man. J. Clin. Invest. 46, 12: 1883 - 1893 (1967)

19. BUTLER, WILLIAM T.; WALDMANN, THOMAS A.; ROSSEN, ROGER D.; DOUGLAS, GORDON R.; COUCH, ROBERT B.: Changes in IgA and IgE Concentrations in nasal secretions prior to the appearance of antibody during viral respiratory infection in man. J. Immunol. 105, 3: 584 - 591 (1970)

20. CATE, THOMAS R.; ROSSEN, ROGER D.; DOUGLAS, GORDON R.; BUTLER, WILLIAM T.; COUCH, ROBERT B.: The role of nasal secretion and serum antibody in the rhinovirus common cold. Amer. J. Epidem. 84, 2: 352 - 363 (1966)

21. CHORDIKER, W. B.; TOMASI, T. B.: Gamma Globulins: Quantitative relationships in human serum and nonvascular fluidis. Science 142, 3595: 1080 - 1081 (1963)

22. CLAMAN, HENRY N.; MERRILL, DEBORAH A.; HARTLEY, THOMAS F.: Salivary Immunoglobulins: Normal adult values and dissociation between serum and salivary levels. J. Allergy 40, 3: 151 - 159 (1967)

23. COHEN, A. B.; GOLDBERG, S.; LONDON, R. L.: Immunoglobulins in nasal secretions of infants. Clin. exp. Immunol. 6: 753 - 760 (1970)

24. CRABBE, P. A.; HEREMANS, J. F.: The distribution of Immunoglobulin-containing cells along the human gastrointestinal tract. Gastroenterology 51, 3: 305 - 316 (1966)

25. ODALY, JOSÉ A.; CEBRA, JOHN J.: Structure and cellular localization of secretory IgA. Prot. biol. fluids 16 th colloquium: 205 - 219 (1969)

26. DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen 7. Auflage Basel 1968

27. DOLOVICH, JERY; TOMASI, THOMAS B.; ARBESMAN, CARL E.: Antibodies of nasal and parotid secretions of ragweed-allergic subjects. J. Allergy 45, 5: 286 -294 (1970)

28. DOWNIE, JEAN C.: Neuraminidose - and hemagglutinin - inhibiting antibodies in serum and nasal secretions of volunteers immunized with attenuated and inactivated influenza B/Eng /13/65 Virus vaccines. J. Immunol. 105, 3: 620 -626 (1970)

29. EIGLER, GERHARD: Ohren, Nasen, Rachen und Kehlkopfkrankheiten. 35. und 36. Auflage; Walter de Gruyter Verlag Berlin 1966

30. FISCHER, R. : Die Messung und grafische Auswertung des Strömungswiderstandes der Nase. Arch. klin. exp. Ohr-, Nas- und Kehlk. Heilk. 197: 72 - 84 (1970)

31. FUCHS, GÜNTER: Mathematik für Mediziner und Biologen. Heidelberger Taschenbücher Springer Verlag New York 1969

32. GÖTZ, HILDE: Die Sputumproteine in Husten und Auswurf von Günthner W. und Krieger E.. Dustri Verlag München 1972

33. GRABAR, P.; WILLIAMS, C.A.: Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines. Application an sërum sanguin. Biochim. biophys. Acta 10: 193 - 194 (1953)

34. GRONEMEYER, W.: Intracutaner Allergentest in Praktische Allergie Diagnostik von Werner, M. und Ruppert, V. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1968

35. HALPERN, MICHAEL S.; KASHHAND, MARION ELLIOTT: Novel subunit in secretory IgA. Nature 228: 1276 - 1278 (1970)

36. HANSEN, KARL; WERNER, M.: Lehrbuch der klinischen Allergie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967

37. HAWORTH, J.C.; DILLING, LOUISE: Concentration of Gamma A-Globulin in serum, saliva, and nasopharyngeal secretions of infants and children. J. Lab. Clin. Med. 67, 6: 922 - (1966)

38. HEREMANS, J.F.; HEREMANS, M.TH.; SCHULTZE, H.E.: Isolation and description of a few properties of the Beta 2 A-Globulin of human serum. Clin. Chim. Acta 4: 96 - 102 (1959)

39. HLASIVCOVÁ, V.; PĚSÁK, V.: Die Bedeutung des IgA-Globulins zur Blockierung der allergischen Reaktion. Allerg. u. Immunol. 17, 2 : 116 - 123 (1971)

40. HOBDAY, J.D.; CAKE, M.; TURNER, K.J.: A comparison of the Immunoglobulins IgA, IgG and IgE in nasal secretions from normal and asthmatic children. Clin. exp. Immunol. 9, 5: 577 - 583 (1971)

41. ISHIZAKA, KIMISHIGE; ISHIZAKA, TERUKO: Physicochemical properties of reaginic antibody. I. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than gamma -A or gamma -D-globulin. J. Allergy 37, 3: 169 - 186 (1966)

42. ISHIZAKA, KIMISHIGE; ISHIZAKA, TERUKO; LEE, EVELYN H.: Physicochemical properties of reaginic antibody. II. Characteristic properties of reaginic antibody different from human gamma A-isohemagglutinin and gamma D-globulin. J. Allergy 37, 6 : 336 - 349 (1966)

43. ISHIZAKA, KIMISHIGE; ISHIZAKA, TERUKO: Physico-Chemical properties of reaginic antibody. III. Further studies on the reaginic antibody in gamma A Globulin preparations. J. Allergy 38, 2: 108 - 119 (1966)

44. ISHIZAKA, KIMISHIGE; NEWCOMB, RICHARD W.: Presence of gamma E in nasal washings and sputum from asthmatic patients. J. Allergy 46, 4: 197 - 204 (1970)

45. ISHIZAKA, KIMISHIGE; ISHIZAKA, TERUKO; MENZEL, ARTHUR E. O.: Physicochemical properties of reaginic antibody. VI. Effect of heat on gamma E-, gamma G- and gamma A-antibodies in the sera of ragweed sensitive patients. J. Immunol. 99, 3 : 610 - 618 (1967)

46. KEIMOWITZ, ROBERT I.: Immunoglobulins in normal human tracheobronchial washings. J. Lab. Clin. Med. 63, 1 : 54 - 59 (1964)

47. KOBER, K.: Zur Diagnostik der Nasenallergie. Z. Laryng. Rhinol. 51, 5: 305 - 309 (1972)

48. KOLTAY, M.; OSVATH, P.: Severe bronchial asthma in a child with IgA deficiency. Allerg. u. Asthma 13, 4: 151 - 156 (1967)

49. LEWIS, DANIEL M.; LAPP, LE ROY; BURRELL, ROBERT: Quantitation of secretory Immunoglobulin A in chronic pulmonary disease. Amer. Rev. Resp. Dis. 101: 55 - 61 (1970)

50. LÜSCHER, EHRHARD: Lehrbuch der Nasen und Halsheilkunde. Springer Verlag Wien 1956

51. MANCINI, G.; CARBONARA, A. O.; HEREMANS, J. F.: Immunochemical Quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 2: 235 - 254 (Pergamon Press 1965)

52. MEDICI, TULLIO C.; BUERGI, HANS: The role of Immunoglobulin A in endogenous bronchial defense mechanisms in chronic bronchitis. Amer. Rev. resp. dis. 103: 784 - 791 (1971)

53. MEINKE, GERALDINE C.; SPIEGELBERG, HANS L.: Structural studies of human j-chain. J. Immunol. 109, 4: 903 - 906 (1972)

54. MESTECKY, JIRI; KULHAVY, ROSE; KRAUS, FREDERICK W.: Studies on human secretory Immunoglobulin A. II. Subunit structure. J. Immunol. 108, 3: 738 - 747 (1972)

55. MESTECKY, JIRI; ZIKAN, JIRI; BUTLER, WILLIAM T.: Immunoglobulin M and secretory Immunoglobulin A: Presence of a common polypeptide chain different from light chains. Science 171, 3976: 1163 - 1165(1971)

56. MICHEL, HERMANN: Indikationen, Kontraindikationen und diagnostischer Aussagewert von Hauttestungen. Deutsch. Med. Journ. 22, 4: 105 - 108 (1971)

57. MILETIC, D.; KIKINDJANIN, V.; BOGDANOV, B.: Immunoglobuline bei an Bronchialasthma erkrankten Kindern unter Behandlung mit polyvalenten Bakterienvakzinen. Allergie u. Asthma 14, 1/2: 25 - 33 (1968)

58. MURRAY, ANDREW B.: Nasal secretion eosinophilia in children with allergic rhinitis. Ann. Allerg. 28: 142 -148 (1970)

59. NAUMANN, H. H.; NAUMANN, W. H.; SCHUBERT, B.: Zur Methodik des Schleimhauttestes bei Nasenallergie. Zeitschr. Laryng. Rhin. Otol. 48 : 198 - 203 (1969)

60. NAUMANN, W. H.: Neuere Methoden in der Diagnostik allergischer Rhinopathien. Med. Klinik 67, 29/30: 977 - 979 (1972)

61. NEWCOMB, RICHARD W.; NORMANSELL, DAVID; STANWORTH, DENNIS R.: A structural study of human exocrine IgA globulin. J. Immunol. 101, 5: 905 - 914 (1968)

62. NEWCOMB, RICHARD W.; ISHIZAKA, KIMISHIGE; DE VALD, BONITA L.: Human IgG and IgA diphtheria antitoxins in serum, nasal fluids and saliva. J. Immunol. 103, 2: 215 - 224 (1969)

63. NEWCOMB, RICHARD W.; de VALD, BONITA: Protein concentrations in sputa from asthmatic children. J. Lab. Clin. Med. 73, 5: 734 - 743 (1969)

64. OUCHTERLONY, ÖRJAN: Antigen-antibody reactions in gels. Acta path. microbiol. scand. 32: 231 - 240 (1953)

65. PLAUT, ANDREW G.; KEOMIL, B.: Immunoglobulins in human small intestinal fluid. Gastroenterology 56, 3: 522 - 530 (1969)

66. REMINGTON, JACK S.; VOSTI, KENNETH L.; LIETZE, ARTHUR; ZIMMERMANN, LEONARD A.: Serum Proteins and antibody activity in human nasal secretions. J. Clin. Invest. 43, 8: 1613 - 1624 (1964)

67. ROSSEN, ROGER D.; SCHADE, ARTHUR L.; BUTLER, WILLIAM T.; KASEL, JULIUS A.: The proteins in nasal secretion: A longitudinal study of the gamma A- Globulin, gamma G-Globulin, Albumin, Siderophilin, and total protein concentrations in nasal washings from adult male volunteers. J. Clin. Invest. 45, 5: 768 - 776 (1966)

68. ROSSEN, ROGER D.; ALFORF, ROBERT H.; BUTLER, WILLIAM T.; VANNIER, WILTON E.: The separation and characterization of proteins intrinsic to nasal secretion. J. Immunol. 97, 3: 369 - 378 (1966)

69. ROSSEN, ROGER D.; DOUGLAS, GORDON R.; CATE, THOMAS R.; COUCH, ROBERT B.; BUTLER, WILLIAM T.: The sedimentation behavior of rhinovirus neutralizing activity in nasal secretion and serum following the rhinovirus common cold. J. Immunol. 97, 4 : 532 - 538 (1966)

70. ROSSEN, ROGER D.; BUTLER, WILLIAM T.; VANNIER, WILTON E.; DOUGLAS, GORDON R.; STEINBERG, ARTHUR G.: The sedimentation and antigenic properties of proteins in nasal and other external secretions. J. Immunol. 97, 6: 925 - 938 (1966)

71. ROSSEN, ROGER D.; WOLFF, SHELDON M.; BUTLER, WILLIAM T.: The antibody response in nasal washings and serum to S. typhosa endotoxin administered intravenously. J. Immunol. 99, 1 : 246 - 254 (1967)

72. ROSSEN, ROGER D.; MORGAN, COUNCILMAN; HSU, KONRAD C.; BUTLER, WILLIAM T.; ROSE, HARRY M.: Localization of 11 S external secretory IgA by immunofluorescence in tissues lining the oral and respiratory passages in man. J. Immunol. 100, 4: 706 - 717 (1968)

73. ROSSEN, ROGER D.; BUTLER, WILLIAM T.; CATE, THOMAS R.; SZWED, CLARENCE F.; COUCH, ROBERT B.: Protein composition of nasal secretion during respiratory virus infection. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 119: 1169 - 1176 (1965)

74. RUPPERT, V.: Pricktest - Besonderheiten der Allergendiagnostik in der ärztlichen Praxis in: Praktische Allergie-Diagnostik von Werner, M. und Ruppert, V.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1968

75. SALVAGGIO, JOHN; LOPEZ, MANUEL; ARQUEMBOURG, PIERRE; WALDMAN, ROBERT; SLY, MICHAEL: Salivary, nasal wash, and sputum IgA concentrations in atopic and nonatopic individuals. J. Allerg. Clin. Immunol. 51, 6: 335 - 343 (1973)

76. SCHEIDEGGER, J. J.: Une micro- méthode de l'immuno-élektrophorèse. Int. Arch. Allerg. Appl. Immunol. 7: 103 - 110 (1955)

77. SMITH, CHARLES B.; PURCELL, ROBERT H.; BELLANTI, JOSEPH A.; CHANOCK, ROBERT M.: Protective effect of antibody to Parainfluenza type 1 virus. New Engl. J. Med. 275, 21: 1145 - 1152 (1966)

78. SMITH, JAMES W.; HAND, LEE W.; SANFORD, JAY P.: Local synthesis of secretory IgA in experimental Pyelonephritis. J. Immunol. 108, 4: 867 - 876 (1972)

79. SOUTH, MARY ANN; COOPER, MAX D.; WOLLHEIM, FRANK A.; GOOD, ROBERT A.: The IgA System. II. The clinical significance of IgA deficiency: Studies in patients with Agammaglobulinemia and Ataxia-Telangiectasia. Amer. J. Med. 44 : 168 - 178 (1968)

80. SVEHAG, S. E.; BLOTH, B.: Ultrastructure of secretory and high-polymer serum Immunoglobulin A of human and rabbit origin. Science 168, 3933 : 847 - 849 (1970)

81. TERRAHE, K.; RADÜ, H. J.: Die Immunglobuline in der menschlichen Nasenschleimhaut. Laryng. Rhinol. 53 : 66 - 71 (1974)

82. TOMASI, THOMAS B.; BIENENSTOCK, JOHN: Secretory Immunoglobulins. Advanc. Immunolog. 9 : 1 - 96 (1968)

83. TOMASI, THOMAS B.; TAN, ENG M.; SOLOMON, ALAN; PRENDERGAST, ROBERT A.: Characteristics of an immune system common to certain external secretions. J. Exp. Med. 121 : 101 - 125 (1965)

84. TOMASI, THOMAS B.: Human Immunoglobulin A. New Engl. J. Med. 279, 4 : 1327 - 1330 (1968)

85. TOMASI, THOMAS B.: Secretory Immunoglobulins. New. Engl. J. Med. 287, 10 : 500 - 506 (1972)

86. TOMASI, THOMAS B.; GREY, H. M.: Structure and function of Immunoglobulin A. Progr. Allergy 16 : 81 -213 (1972)

87. TOURVILLE, D. R.; ADLER, R. H.; BIENENSTOCK, J.; TOMASI, THOMAS B.: The human secretory Immunoglobulin system: Immunohistological localization of gamma A, secretory "piece", and lactoferrin in normal human tissues. J. Exp. Med. 129: 411 - 423 (1969)

88. TSE, KAM S.; WICHER, KONRAD; ARBESMAN, CARL E.: Effect of immunotherapy on appearance of antibodies to ragweed in external secretions. J. Allerg. Clin. Immunol. 51, 4: 208 - 217 (1973)

89. TURK, A.; LICHTENSTEIN, L. M.; NORMAN, P. S.: Nasal secretory antibody to inhalant allergens in allergic and non-allergic patients. Immunology 19: 85 - 95 (1970)

90. TÜRK, E.; WIERSBITZKY, S.: Das IgA- und IgG-System bei spastischer Bronchitis im Kindesalter. Deutsch. Med. Wochenschr. 94, 49: 2554 - 2557 (1969)

91. UEHLING, DAVID T.; STEIHM, E. RICHARD: Elevated urinary secretory IgA in children with urinary tract infection. Pediatrics 47, 1: 40 - 46 (1971)

92. DE VALD, BONITA; NEWCOMB, RICHARD W.: Exocrine gamma A in sera of children with asthma. J. Allerg. Clin. Immunol. 49, 3: 183 - 188 (1972)

93. WHO - Meeting on nomenclature of human Immunoglobulins (29-30 May 1964 in Prag): Acta Allerg. 20 : 145 - 151 (1965)

94. WIERSBITZKY, S.; TÜRK, E.; WIERSBITZKY, H.: Immunglobuline, Laktoferrin und Sekretoreigenschaft und ihre Beziehungen zur Bronchitis spastica des Säuglings und Kleinkindes. Allergie und Asthma 15, 3: 118 - 124 (1969)

95. WILLIAMS, RICHARD B.; GWALTNEY, JACK M.: Allergic rhinitis or virus cold? Nasal smear eosinophilia in differential diagnosis. Ann. Allergy 30, 4: 189 - 194 (1972)

5 Lebenslauf

Name:	Jürgen Arndt geboren am: 17. 6. 1941 in : Berlin Charlottenburg Vater: Willi Arndt Mutter: Charlotte Arndt geb. Köhn
Schule:	1947 - 1953: 31. Volksschule in Berlin Charlottenburg 1953 - 1956: Schlesienschule in Berlin Charlottenburg
Lehre:	1956 - 1960: Starkstromelektrikerlehre bei der AEG in Berlin
Beruf:	1960 - 1965: Facharbeiter bei der AEG in Berlin
Abitur:	1965 - 1967: Berlin-Kolleg
Heirat:	4. 8. 1966 Ehefrau: Gudrun Arndt geb. Robrecht geboren am: 7. 2. 1940 in Zeitz
Studium:	1967 - 1974: Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
Staatsexamen:	6. 3. 1974 mit gut bestanden
Medizinalassistentenzeit:	1. 4. - 31. 7. 74 - Chirurgie im Klinikum Berlin- Steglitz 1. 8. - 30. 11. 74 - Innere Medizin im Klinikum Berlin- Steglitz

Danksagung

Für die Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit und die vorbildliche Führung bis zum Abschluß der Arbeit , danke ich recht herzlich Herrn Professor Dr. med. Hermann Michel.

Frau Professor Dr. med. Hilde Götz danke ich besonders für die tatkräftige Unterstützung bei der praktischen Durchführung meiner Arbeit und die vielen wertvollen Anregungen, die sie mir stets zuteil werden ließ.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198